Ueber
Pagetkrebs der Mamma.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Wolfgang Reuter
aus Leipzig.

LEIPZIG.
Druck von Emil Lehmann
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 10. Juli 1912.

Referent: Herr Geheimer Rat Prof. Dr. Marchand.

Meinen Eltern.

In der Geschichte der Karzinomforschung spielt die Brustdrüse eine besondere Rolle. Der Grund hierfür ist mit dem Hinweis auf die Häufigkeit der Mammatumoren nicht erschöpft. Gemäß ihrer Bestimmung durchläuft diese Drüse einen ganz eigenartigen Entwicklungsgang und unterliegt innerhalb desselben wieder bedeutenden Schwankungen, ausgelöst durch den jeweiligen Eintritt einer Gravidität. Es handelt sich also um ein Organ, das schon normal in besonderer Weise progressiven und Rückbildungsvorgängen ausgesetzt ist, die das von Thiersch betonte histogenetische Gleichgewicht energischer beanspruchen als die übrigen Organe.

Solche Erwägungen mögen es gewesen sein, die Anlaß gaben, den Zusammenhang der Geschwulstbildung mit den Funktionen der Brustdrüse eingehenden Untersuchungen zu unterwerfen „und a priori“ sagt Billroth, „findet man es begreiflich, daß bei diesem Steigen und Fallen, nicht nur des Ernährungsprozesses, sondern auch der formativen Tätigkeit der Gewebe des Organs quantitative und qualitative Störungen, Aberrationen der Formation und Funktion vorkommen“. Indessen ist das Karzinom bei weitem die häufigste aller Brustgeschwülste, und gerade dieses kommt in

der Regel erst dann zur Ausbildung, wenn die Drüse mitsamt den übrigen Geschlechtsorganen allen diesen Schwankungen bereits entrückt ist. Und zudem — durchaus physiologische Vorgänge sollten zu lebensverzehrenden Wucherungen ausarten? Hierzu mußte noch ein Zweites kommen, und nichts lag da näher, als in der ungenügenden Erfüllung des weiblichen Berufs das Gesetzeswidrige, die „Schuld“ zu finden, resp. ungenutzte Energien sich endlich doch durchsetzen zu sehen. „Man findet es noch begreiflicher“, fährt Billroth fort, „wenn bei kräftigen Weibern, welche durch soziale Verhältnisse gehindert, ihren Geschlechtstrieb naturgemäß zu befriedigen, oder welche in der Ehe aus diesen oder jenen Gründen kinderlos bleiben — die hereditär vielleicht stark angelegten formativen Kräfte in dem Genitalapparat auf irgend welche gelegentliche, nicht spezifische Reize abnorme Produkte in Form von Tumoren erzeugen“. Während aber noch Billroth auf Grund alter Statistiken (Winiwarter, Velpeau) die aetiologische Bedeutung solcher Beziehungen ablehnen mußte, geht die neuere Forschung anscheinend mit besserem Erfolg an diese Untersuchung. So liegt eine Arbeit von Groth aus dem Jahre 1909 vor, die das Verhältnis von Laktation zum Brustkrebs behandelt und sich auf sehr umfängliches Material stützt. Aus Groths Zahlen scheint tatsächlich hervorzugehen, daß in verschiedenen Gegenden die Häufigkeit des Mammakarzinoms im umgekehrten Verhältnis zu der jedesmal durchschnittlichen Dauer des Stillens steht.

Möglich, daß wir auf dem Wege der Erklärung der Karzinombildung näher kommen; wahrscheinlicher ist, daß auch dieser Umstand sich bestenfalls den übrigen bekannten „disponierenden Momenten“ zugesellen wird. Denn über die eigentliche Entstehung wissen wir vorderhand auch da-

mit noch nichts. Unter diesen Umständen dürften die Krebsformen, die unter einem besonderen Bild auftreten, umso größeres Interesse beanspruchen, weil solche vielleicht besonders geeignet sind, in das Dunkel der Krebsgenese Licht zu bringen. Gerade an der Brustdrüse nun kommt eine Form vor, die durch die Eigenart ihres klinischen Bildes sowie durch ihre anatomische Merkwürdigkeit Gegenstand lebhafter Diskussionen geworden ist. Nach Paget, der sie auf Grund sorgfältiger Beobachtung in die Literatur eingeführt hat, als Pagets disease of the nipple bezeichnet, ist sie schon oft aufs gründlichste untersucht worden. Gleichwohl ist ein Abschluß der dafür wesentlichen Fragen bis heute noch nicht erzielt, so daß die Veröffentlichung jedes neu beobachteten Falles zweckmäßig erscheint.

Ehe wir an die Untersuchung unsres Falles selbst gehen, wollen wir zur Orientierung vorerst einen Blick auf die Geschichte der Erforschung von Pagets disease werfen. Damit Wiederholungen tunlichst vermieden werden, mögen die uns zugänglichen Arbeiten der einzelnen Autoren nur soweit herangezogen werden, als jeweilig neue Beobachtungen oder neue Schlüsse in ihnen niedergelegt sind.

Im Jahre 1874 veröffentlicht Sir James Paget in den St. Bartholm. Hosp. Reports die Beschreibung folgenden Krankheitsbildes an der Hand von 15 selbstbeobachteten Fällen, unter dem Titel „On disease of the mamary areola preceeding cancer of the mamary gland“: Im Alter von 40—60 Jahren tritt eine intensive entzündliche Rötung der Brustwarze und des Warzenhofes auf, ähnlich einem akuten Ekzem oder einer akuten Balanitis. Die Hornschicht wird abgestoßen, die Malpighische Schicht und auch freie Cutispapillen liegen zutage und scheiden reichlich dünnes seröses

klebendes Exsudat ab von gelblicher Farbe. Während das Allgemeinbefinden nicht leidet, werden Juckreiz und Brennen an der betroffenen Stelle empfunden. Das Leiden nimmt dann das Bild des chronischen Ekzems oder auch, seltener, einer Psoriasis an und spottet jeglicher Behandlung. In allen Fällen trat binnen 1—2 Jahren Krebs auf, der von der Drüse selber ausging, nicht weit von der krankhaften Haut entfernt, aber von ihr getrennt. Die Regelmäßigkeit des Krebses nach der Hauterkrankung war ihm, wie er sagt, das Auffallendste an dem Bild, weil es ihm einen Zusammenhang zwischen beiden Leiden vermuten ließ, so daß er eine eigenartige Krankheit zu sehen glaubte, die weder mit dem chronischen Ekzem, noch mit dem Karzinom schlechthin zu identifizieren sei. Er erwähnt dabei seine Beobachtungen über das Auftreten von Krebs nach gewissen Hautkrankheiten am übrigen Körper, so an der glans penis, an der Unterlippe.

Die Zahl der seit Pagets Mitteilung bis heute veröffentlichten Fälle kann etwa auf 130 geschätzt werden. Einen Begriff von der Häufigkeit der Erkrankung gibt die Statistik der Mammakarzinome. Es finden sich unten den 250 Fällen Oldekops 3, unter den 982 Gulekes 7 als Pagets disease anzusprechende Formen. — Pagets Beschreibung kann als klassisch gelten. Die histologische Untersuchung hat uns zwar durch viele gründliche Bearbeitungen in den Stand einer genaueren anatomischen Kenntnis gesetzt, aber in klinischer Hinsicht ist seine Schilderung auch heute noch vollgiltig und fast erschöpfend. Uebrigens soll schon Nélaton 1855 eine Krankheit beschrieben haben, wie Atlee mitteilt, analog der von Paget beobachteten; doch bleibt des letzteren Verdienst ungeschmälert, denn er war es, der auf vielfache Erfahrung gestützt, einen klar faßlichen Typus

dieser seltnen Erkrankung herausschälte und ihre Kenntnis in kurzem einem großen Kreis zugänglich machte. So bringt denn bald die englisch-amerikanische Fachliteratur Beobachtungen neuer Fälle; die deutsche noch nicht. Billroth sagt noch 1880 sehr vorsichtig: „Geschwulstbildungen in Warze und Warzenhof sind äußerst selten; es sollen langsam verlaufende Epithelialkarzinome beobachtet worden sein.

Als erster veröffentlicht Butlin 1877 neue Fälle. Nach seiner Ansicht führt das Ekzem zur Wucherung der Malpighischen Schicht; die Erkrankung des Deckepithels leitet also den karzinomatösen Prozeß ein. Vor allem macht er auf eine reichliche Ansammlung von Epithelzellen in den Milchgängen aufmerksam und stellt sich vor, daß der Prozeß auf ihrer Bahn die Azini der Drüse erreicht und dort durchbrechend das eigentliche Drüsenkarzinom entstehen läßt.

Nach Beobachtungen weiterer Fälle durch Chambers und Oldekop teilt Morris 1880 mit, daß er das Karzinom noch 5—6 Jahre nach Ausbruch des Ekzems entstehen sah und eine direkte Kommunikation fand zwischen der erkrankten Haut und dem Drüsenkarzinom. Unter den folgenden Arbeiten von Welpey, Lawson, Forrest und Munro zeichnet sich die Forrests dadurch aus, daß sie eine Paget'sche Erkrankung bei einem 72-jährigen Manne beschreibt.

Von großem Interesse ist erst wieder die Arbeit Thins über Pagets disease (1881), der einer krankhaften Wucherung des Epithels der Milchgänge die erste Entstehung des Krebses zuschreibt, während er das Ekzem als etwas Sekundäres ansieht, entstanden durch ein zerstörendes Agens, das von den Drüsenmündungen aus deren Umgebung angreift. Er glaubt, daß das Karzinom der Milchgänge lange bestehen kann, ehe die Möglichkeit vorhanden ist, Tumoren zu pal-

pieren; auch weist er zuerst auf eine charakteristische oberflächliche Induration der ulzerierten Stellen hin.

Thins und Butlins Mitteilungen über den Zustand der Milchgänge ergänzt Porter 1882 dahin, daß nicht alle gleichmäßig betroffen sein müssen. Er findet einen Teil von ihnen normal groß, mit einer einfachen Epithellage bekleidet, während die übrigen mit Epithelzellen vollgepfropft und von zahlreichen Krebsnestern umgeben sind.

Napier, Smith, Anderson, Sherwell, Savory, Jamiesson, Lassar, Czerny und Hanser bestätigen mehr oder weniger den bis dahin erhobenen Befund an eigenen Fällen. Von größerer Bedeutung scheinen aus jener Zeit nur die Arbeiten von Duhring, z. T. mit Wile zusammen, zu sein (1883 und 84), die zur Erweiterung und Vertiefung der histologischen Kenntnisse beitragen. Dem Referat sei folgendes entnommen: In jedem interpapillären Vorsprung der Epidermis bildet sich ein Alveolus mit zentraler Degenerations- und peripherer Proliferationszone. An der Peripherie der Alveoli haben die Zellen epithelialen Typus reichlich Protoplasma und sind granuliert. In den tieferen Schichten des Corium werden Alveolen von epithelialen Zellen gefunden, die als karzinomatöse Gestaltungen zu betrachten sind. Das dichte Stroma von Bindegewebe ist mit zahlreichen lymphoiden Zellen angefüllt und, besonders in der Nähe der Warze, durchsetzt mit Epithelialkeilen. 1—1,5 Zoll entfernt von der Warze ist nur dichtes atrophisches Bindegewebe ohne irgend eine Spur von Drüsenzellen oder Milchgängen. Die meist zellgefüllten größeren Milchgänge zeigen keine Perforationsstelle, während in der Wand der kleinen solche gefunden werden. Duhring kommt somit zu dem Schluß, daß hier der Ausgangspunkt der Erkrankung zu suchen ist.

Mit einer ganz überraschenden Lehre von der Aetiologie

der Pagetschen Erkrankung tritt nun Darier hervor, zuerst in einer Mitteilung an die Société de biologie vom 19. April 1889 unter dem Titel: Une nouvelle forme de psorospermose cutanée ou maladie de Paget. Er beschreibt eigentümliche homogene, für Pagets disease charakteristische Gebilde, die zwischen und in den Epithelien der Epidermis gelegen von ihm für eine Art von Psorospermien oder Coccidien angesehen werden. Damit ordnet er die ganze Erkrankung den parasitären zu. Die Coccidien erkennt er nicht nur im Deckepithel, sondern auch in den Milchgängen, vereinzelt sogar in der Cutis.

Die neue Auffassung war natürlich von einschneidender Bedeutung, bildete sie doch den Anhängern der Theorie einer parasitären Krebsentstehung neue Bestätigung. Eine wesentliche Stützung erfuhr Dariers Anschauung vor allem in Wickhams, im Anschluß an 6 beobachtete Fälle entstandene Monographie über Pagets disease. Auch dieser erklärt die Krankheit für ausgesprochen parasitären Ursprunges und hebt ihr Vorkommen an anderen Körperstellen hervor. Er selbst sieht einen Fall am Scrotum. Namentlich gaben noch französische Autoren ihrer Ueberzeugung von der aetiologischen Bedeutung der angegebenen Coccidien Ausdruck (Albarran, Michaux, Malassez, Hallopeau) und weitere Namen, wie Remy, Vanderlinden, O. Neill, Bowlby, Larini — beweisen, zu welcher Aktualität die ganze Frage durch Darier und Wickham mit einem Schlage erhoben war.

Doch fehlte es auch nicht an Widerspruch. Von den Autoren, die eine parasitäre Natur der schon früher bekannten homogenen Körperchen entschieden in Abrede stellten und sie mehr oder weniger in Uebereinstimmung für veränderte Epithelzellen als Produkte einer besonderen

Zelldegeneration ansahen, seien Ribbert, Hansemann, Borrel und Lindt genannt. Vor allem aber untersucht Karg (1892) diese Frage sehr gründlich, gestützt auf vergleichende Untersuchungen von Protozoen bei Tieren. Wenn er auch die Möglichkeit einer parasitären Grundlage prinzipiell nicht abstreiten will, nimmt er doch entschieden gegen die dahinzielende Deutung der hellen Körperchen im Epithel Stellung.

Karg fixiert zum ersten Mal die Anschauung, daß in Paget disease keine besondere Krankheit, sondern nur die flachste, oberflächlichste Form eines Karzinoms vorliegt. Also ein Epithelkrebs der Haut, der sich fast nur in der Epidermis abspielt.

Unna, der (1895) gleich Karg die parasitäre Theorie strikte ablehnt, sieht, wie ältere Forscher, die wichtigste Veränderung in einer eigentümlichen Degeneration der Stachelzellen und bezeichnet sie als eine besondere Art von epithelialem Oedem. Er bestätigt auch, daß verschiedene Formen und Ausgangspunkte vorkommen, in dem die Erkrankung bald im Deckepithel, bald in den Milchgängen oder auch in der Drüse selbst beginnt. Gleichwohl will er von Kargs Auffassung der Erkrankung des Deckepithels als eines oberflächlichen Krebses nichts wissen, sondern ihm ist bis zu gewissem Grade im Einklang mit früheren Autoren, diese Affektion „eine ganz eigenartige, vom Krebs so verschieden wie vom Ekzem“. Selbst kein Karzinom bereitet sie den Boden dafür aufs beste vor, so daß in den meisten Fällen nach Jahren Krebs hinzutritt.

Daß indes der Dariersche Standpunkt noch nicht aufgegeben war beweisen die Arbeiten Ravoglis und af Schultèns. Der erstere spricht ein Epitheliom der Nase als Paget disease an und zwar analog der „Psorapermosis

follicularis“ Dariers, weil er die großen hellen Zellen findet, die dieser und Wickham als Coccidien bezeichneten. Ravogli pflichtet ihnen in allen wesentlichen Punkten bei. Schultens Fall verdient wegen seiner Ausbreitung Erwähnung. Es wurde die Mamma amputiert. Nach der Operation entwickelte sich nun von einem stehengebliebenen Rest veränderter Haut aus eine ausgedehnte krebsige Dissemination, die die Gegend vom rechten Trapezius und Akromion bis zum Epigastrium, von der Mitte des rechten Oberarms bis zur linken Mamillarlinie und auf dem Rücken bis zum Angulus scapulae bedeckte. Schultèn trennt die Pagetsche Erkrankung scharf vom Epitheliom und hält sie für eine Krankheit sui generis, die aber dem Krebs nahe steht und vielleicht derselben Ursache entspringt (möglicherweise den Psorospermien).

Der Streit um die Existenz dieser Protozoen wurde indes schon im nächsten Jahre seiner Unterlage beraubt in dem Darier selbst seinen früheren Standpunkt aufgab. Er erklärte den vermeintlichen Psorospermienfund für eine Täuschung, durch mangelhafte Technik herbeigeführt. Damit war die parasitäre Theorie, die sich an die hellen Zellen knüpfte, für den Pagetkrebs erledigt. Trotzem nimmt Ehrhardt (1900) noch einmal ausführlich gegen sie Stellung, um zu dem Schlusse zu kommen, daß ein primäres Hautkarzinom vorliege. Indessen muß er zugeben, daß ein solches gewöhnlich doch anders aussieht. Während nämlich dort die karzinomatöse Entartung sämtliche Retezellen gleichmäßig beherrsche, seien hier nur einzelne isolierte Zellen „entdifferenziert“ (Anaplasie im Sinne Hansemanns, s. u.) und in krankhafter Proliferation begriffen. Auch entspreche die Infiltration der Cutis keineswegs dem Bilde des Hautkarzinoms.

Matzenauer (1902) findet in den mittleren Partien der Erkrankung Epithelzapfen und Stränge, die teils mit dem Oberflächenepithel in unmittelbarem Zusammenhang stehend, teils von demselben abgeschnürt als Karzinomrester bis weit in die Tiefe reichen. „Der Vorgang läßt wohl nur die eine Deutung zu, daß Pagets disease von allem Anfang an ein Hautkarzinom ist.“

Den bedeutungsvollsten Umschwung in der Auffassung per Pagetschen Erkrankung brachten die Jahre 1904 und 5. Zunächst freilich wird noch einmal das parasitäre Moment aufs Tapet gebracht. Fabry und Trautmann gelingt es, aus abgeschabten Schüppchen eines Pagetekzems Hefen zu züchten. In seinen Schlußfolgerungen kommt Fabry im wesentlichen zu den schon von Unna geäußerten. Es liegt ihm fern, sich der Kenntnis von der Krebsentstehung durch diesen für Pagets disease nach seiner Meinung ätiologisch wichtigen Faktor näher zu glauben, sondern er gibt sich der Erwartung hin, daß ähnliche Beobachtungen die Sonderstellung der Pagetschen Erkrankung von neuem begründen möchten derart, daß diese den Blastomykosen zuzuweisen wäre.

Zu Ergebnissen, die in anderer Hinsicht interessant sind, kommt Krogius. Sein Fall kennzeichnet sich dadurch als besonders bösartig, daß die Krankheit erst 5 Monate bestand, trotz ausgebildeten Karzinoms in der Brust, mit ausgebreiteten Metastasen. Neben dem Hauptherd in der Drüse sitzen multiple Herde in der Haut. Er findet die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen in gleicherweise verändert wie die Milchgänge. („In derselben treten anaplastische Zellen auf, welche sich vermehren und den Gang ausspannen“) und kontrahiert, daß alle in diesem Falle vorkommenden oberflächlichen Karzinome von karzinomatös entarteten Schweißdrüsen ihren Ausgang genommen haben. Die Ent-

stehung des Karzinoms sieht er gleichfalls durch Anaplasie im Sinne Hansemanns erklärt. Die Art des Uebergangs von der Epidermis auf die genannten Gänge will er nicht entscheiden. Vielleicht wirkt dasselbe Agens auch auf die Drüsenepithelien im Sinne der Anaplasie ein, vielleicht liegt ein vorbereitetes Karzinom (Petersen) vor. Vor allem kommt es ihm darauf an, die Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Schweißdrüsen zu lenken.

Ueber die Veränderungen der Schweißdrüsengänge berichtet auch Zieler. Nach seiner Ansicht beginnt das Karzinom an den Stachelzellen der Epidermis, die ihre Faserung verlieren und greift von der Oberfläche auf die epitheliale Auskleidung der Milchgänge und Schweißdrüsen über. Die veränderten Zellen wuchern unaufhaltsam und dringen direkt oder vom Innern der Drüsenausführungsgänge aus durch deren Wand ins Bindegewebe. Er zieht hier das typische Beispiel einer primären zur Geschwulstbildung führenden Epithelveränderung und ordnet das Karzinom den vorbereiteten zu.

Am wertvollsten nun ist die Ende 1904 erschienene Untersuchung von Jakobaeus. Ihm gelingt es nachzuweisen, daß zwischen den Pagetzellen und den Zellen des Karzinoms Uebergänge bestehen, die somit neben andern Gründen ihre Identität bezeugen. Der primäre Sitz des Karzinoms ist am Epithel der Milchgänge. Er erklärt daher das Drüsenkarzinom für primär. Die Ursache der Hautveränderungen ist die Proliferation des Drüsenkrebses in die Epidermis.

Damit wird zum ersten Mal die damals herrschende Auffassung eines primären Hautkarzinoms als irrig erwiesen und die längst überwunden geglaubte der älteren Autoren auf Grund eines vorzüglichen Beweismaterials von neuem aufgestellt.

Zur Bestätigung veröffentlicht Ribbert im nächsten Jahr den Befund eines typischen Drüsenkarzinoms in der Mamilla bei einem Fall zon Pagets disease. Er betont eindringlich, daß die Pagetzellen in keinerlei genetischer Beziehung zu den Epidermiszellen stehen und fügt den Hinweis darauf zu, daß in diesem Fall die Ausbreitung ausnahmsweise nicht in geschlossenen Zellverbänden, sondern durch eine ungewöhnlich ausgedehnte intraepidermoidale Wucherung einzelner Zellen erfolgt.

Unbekannt mit den Arbeiten beider beschreibt Schambecher im selben Jahr einen Fall von Pagetkarzinom. Er findet in der Tiefe der Drüse starke Dilatation der Milchgänge und in ihnen Verkalkungen. Diese Stauungs- und Retentionserscheinungen müssen die Folgen eines vollständigen Verschlusses der Drüsenausführungsgänge sein. „Da sich aber in den verschiedensten Abschnitten der Drüse Retention findet muß man den Verschluß dahin verlegen, wo sich die einzelnen Gänge der verschiedenen Drüsenabschnitte vereinigt haben, also nahe an der Ausmündung in der Papille.“ Von da ist es nun einerseits in die Epidermis, andrerseits in die Milchgänge gewuchert. Durch Serienschnitte weist auch er nach, daß die Pagetzellen mit den in der Epidermis wuchernden Krebszellen eine zusammenhängende Masse bilden.

Hirschel findet bei einer Pagetschen Erkrankung ein „kubozelluläres skirrhöses Drüsenkarzinom“ und pflichtet Jakobaeus in allen wesentlichen Fragen bei, während noch Tschlenoff (gleichfalls 1905) eine selbstständige Form der oberflächlichen Hautkrebse erkennt, die sich in klinischer Beziehung sowohl vom Ekzem und ähnlichen Erkrankungen wie von den übrigen Krebserkrankungen der Haut unterscheidet.

Kyrle beschreibt 1907 ein Adenokarzinom, das unter dem typischen Bild von Pagets disease in Erscheinung getreten ist. Er konstatiert eine sekundär krebsige Affektion des Warzenepithels uund erklärt sie durch Ausbreitung auf dem Lymphwege im retrograden Sinne, d. h. mamillarwärts; will aber daran festgehalten wissen, daß Pagets disease in sensu strictiori histologisch einem Plattenepithelkarzinom des Mamillarbezirkes entspricht. So kommt er in seinem Rückblick zu dem Kompromiß, daß dem klinisch festumschriebenen einheitlichen Begriffe von Pagets disease kein gemeinsames pathologisch-anatomisches Substrat zugrunde liegt, indem das eine Mal ein Plattenepithel- das andere Mal ein Zylinderzellen- oder Drüsenkrebs dieses Krankheitsbild hervorrufen kann.

Hannemüller und Lemdois (1908) formulieren ihr Resultat gleichfalls dahin, „daß ein typisches, vom sezernierenden Parenchym der Brustdrüse ausgehendes Karzinom der Paget-Erkrankung zugrunde liegen kann". Viel wichtiger scheint ihnen aber die Frage nach dem ursprünglichen Zusammenhang des Ekzems mit der Bildung der Pagetzellen. In der Erklärung derselben nehmen sie eine Sonderstellung ein: sie sehen in ihnen Epidermiszellen, „die infolge der gesteigerten Saftströmung anfänglich chromatinreicher werden und dann Mitosen aufweisen können, später unter dem dauernden Einfluß der nässenden Fläche allmählich zugrunde gehen".

Zu ähnlichem Resultat gelangt aber auch Elbogen im selben Jahr, der wieder einen Fall am Mann beobachtet. Er nimmt das in der Tiefe gelegene Adenokarzinom für primär und stellt sich vor: „daß es einen lang anhaltenden Druck auf die Haut ausgeübt hat, weil der Infiltrationswall und der Bindegewebsreichtum der Mamilla seinem Weiter-

wuchern Schranken setzten". Dadurch entstanden Oedem (Exsudation) und sekundäre Degenerationserscheinungen (die Pagetzellen) in der Epidermis. Gleich Kyrle kommt er zu dem Schluß, daß alle möglichen Formen von Haut- und Drüsenkarzinom der Brustwarzengegend zu Pagets disease führen können, bei der nur die Hautaffektion konstant erscheint.

Von Rosenbergs 2 Fällen (1909) ist an dem einen bemerkenswert, daß er an den großen Labien einer 70jährigen Frau lokalisiert ist. Rosenberg kommt wieder auf eine anaplastische Umbildung zurück, und ist geneigt anzunehmen, daß der Pagetkrebs sekundär sich auf dem Grunde einer noch unbekannten Entzündung entwickelt.

Endlich fügt Maier (1910) den früheren Beobachtungen der Krankheit am Manne eine neue hinzu.

Nachdem wir nun die wichtigsten Erscheinungen bei dieser seltenen Krankheit und die vielfach divergierenden Ansichten der Autoren darüber kennen gelernt haben, ist es an der Zeit, den zur Verfügung stehenden Fall eingehend zu untersuchen um den neuen Befund mit den früheren in Beziehung zu setzen.

Anamnese: Frau Anna E., 49 Jahre alt, Kaufmannsehefrau aus Eisenberg (Sa. Altenburg).

Vater mit 65 Jahren an Herzleiden, Mutter mit 80 an Altersschwäche gestorben. Ein Bruder nierenleidend.

Sie selbst will früher immer gesund gewesen sein. Vor 18 Jahren eine Entbindung; sie stillte das Kind 18 Wochen lang, ohne Beschwerden. Das Kind starb nach 2 Jahren, angeblich an Gehirnschlag nach Keuchhusten. Vor 16 Jahren eine Fehlgeburt. Entzündungen der Brust sind nie beobachtet worden. Seit der ersten Entbindung fühlt sie sich „immer nervös und kränklich".

Die jetzige Erkrankung begann vor $1^1/_2$ Jahren. Damals bemerkte sie eine offne Stelle an der rechten Brustwarze und glaubte, sich mit irgend etwas gerissen zu haben. Sie achtete aber nicht darauf, die anfänglich brennenden Schmerzen an dieser Stelle schienen sich zu bessern. Die kranke Stelle sonderte viel gelbliche klare Flüssigkeit ab, auch Blut. Oft war sie auch mit Krusten bedeckt. Beim Ablösen derselben erneute Blutung. Bläschen wurden nicht bemerkt. Sie wartete ein ganzes Jahr ab, ehe sie sich wegen zunehmender Schmerzen und Vergrößerung der wunden Stelle zu einem Arzt begab. Die Anwendung verschiedener Medikamente wurde schlecht vertragen. In den letzten Monaten fiel ihr ein rascheres Umsichgreifen der Hauterkrankung auf, einzelne Risse zeigten sich, der brennende Schmerz hielt an. Manchmal nahm er die ganze Brust ein und strahlte bis hinter die Schulter aus. In den letzten Wochen stärkeres Bluten, es tropfte zeitweise anhaltend. Aussehen, Körpergewicht und Allgemeinbefinden haben ihrer Aussage nach nicht gelitten.

Status: Mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustand. Keine Zeichen von Lues oder Residuen solcher. Beide Brüste haben reichliches Fettpolster. Die Brustwarzen stehen gleich hoch. Die rechte ist etwas verbreitert, prall gespannt und hochrot gefärbt. Auf dem Warzenhof findet sich in den beiden äußeren Quadranten, z. T. etwas auf die Mamilla übergreifend ein flacher etwas nässender Epitheldefekt, dessen Grund leicht körnig aussieht und bei der Berührung blutet. Der Rand des Geschwürs verläuft flach in die gesunde Umgebung. An der Mamilla selbst finden sich außerdem einige kleine Rhagaden. Weder Grund noch Rand des Geschwürs zeigen irgendwelche Verhärtung. Borken sind nicht vorhanden, dagegen stellenweise Spuren einer Epithelabschilfe-

rung. Das Geschwür schneidet ganz scharf gegen die Umgebung ab. Die Warze ist nicht eingezogen. In der Brustdrüse sind keine verdächtigen Resistenzen zu fühlen. Auch in Konsistenz und Verschieblichkeit unterscheidet sich die rechte Warze nicht von der linken. Anschwellungen von Lymphdrüsen werden an keiner der zugehörigen Drüsenstationen gefunden.

Die Diagnose wurde von Herrn Prof. Heineke auf Pagetdisease gestellt.

Operation (Herr Prof. Heineke). Da die Amputation der ganzen Brustdrüse verweigert wird, wird in Lokalanaesthesie der Warzenhof ovalär umschnitten und mit einem großen Keil, enthaltend Fett, Drüsengewebe und die großen Drüsengänge exzidiert. Schließung durch Naht. Glatte Heilung.

Das Objekt wird in Formalin gehärtet, die mikroskopische Untersuchung an Gefrier- und Paraffinschnitten vorgenommen. Sie ergibt folgendes:

Mikrosk. Befund. Die Oberfläche ist an einer Stelle bedeckt von einer mäßig dicken, homogenen Auflagerung, größtenteils aber frei. Die Hornschichte, im allgemeinen von normaler Dicke, ist an einigen Stellen dicker und enthält dort nicht selten schmale, der Oberfläche paralell gestellte Kerne. Das Epithel ist zum Teil von normaler Dicke, zum Teil aber zeigt es hyperplastische Wucherungen (besonders in der Nähe verdünnter, zerstörter oder ganz fehlender Epidermis) dergestalt, daß entweder der ganze Epidermiszapfen verlängert und verbreitert ist, oder sich außerdem noch aus ihm Sprossen von Epithelien (völlig normalen Aussehens) manchmal nur in 2 Zellreihen in die Cutis senken. An Stellen, wo die Epidermis ganz fehlt, liegt statt deren die mit Rundzellen durchsetzte Cutis zu Tage. Die Nach-

barepidermis hört in solchen Fällen oft plötzlich auf. Einzelne Epidermiszellen scheinen etwas gequollen, verhalten sich aber im sonstigen Aussehen und in der Färbung ganz normal. An verschiedenen Stellen ist die Körnerschicht vielfach, hier und da sind auch die Körner wenig oder garnicht ausgeprägt. Man sieht Mitosen an abnormer Stelle.

Die Epidermis speziell die Stachelschicht erscheint an mehreren Stellen auffallend durchsichtig. Das beruht auf Ansammlung heller, meist runder Zellen von verschiedener Größe, im allgemeinen größer als die Stachelzellen, mit meist gut tingiblem Kern. In der Nähe solcher Depots wird das gleichmäßige Bild der normalen Epidermis öfters unterbrochen durch eingelagerte, sehr helle, ovale oder runde und größere Zellen mit meist auffallend dunklem Kern. Dieser ist manchmal entrundet, auch doppelt, manchmal in Mitose. Ihr Protoplasma ist oft granuliert, Risse und Stacheln sind ebensowenig zu sehen wie Kerntohyalinbildung. Einzelne zeigen 2—3 Vakuolen. In diesen Zellen, die schon bei schwacher Vergrößerung deutlich erkennbar sind, haben wir die Pagetzellen vor uns. Die umliegenden Zellen zeigen hier, wie besonders um die oben beschriebenen etwas kleineren Zellen deutliche Verdrängungserscheinungen, so daß manchmal nur Reste als plattgedrückte Balken zu erkennen sind. Die Pagetzellen werden in sämtlichen Schichten der Epidermis gefunden, bis unter die Hornschichte. In den Zapfen der Epidermis finden sich die Pagetzellen sowohl zwischen die Basalschicht eingezwängt, als, sehr häufig, innerhalb von derselben, manchmal auch ganz zentral in Nestern. Von den die tiefen Schichten des stratum Malpighi durchsetzenden bis zu den isoliert liegenden Pagetzellen werden alle Uebergänge gefunden.

Am schwersten ist die Epidermis in der Gegend der Mündung von Milchgängen geschädigt. Die eingesenkten Kelche sind meist mit vielfach geschichtetem Epithel bekleidet, das aber dem normaler Epidermis noch sehr ähnlich aussieht. Die Basalschicht ist in der Regel wohl zu unterscheiden. In den Mündungen sind nur vereinzelt helle Zellen, entfernt von der Basalschicht. Diese lassen sich zuweilen direkt in die Epidermis hinein verfolgen, welche sie gründlich unterwühlt haben. An solchen Stellen werden Mitosen der hellen Zellen besonders häufig gefunden. So sind aus den interpapillären Einsenkungen oft mehr kugel- oder kolbenförmige Gebilde entstanden, die manchmal nur durch einen dünnen Stiel mit einem schmalen Rest oberflächlichster Epidermis verbunden sind, an anderen Stellen überhaupt nicht, so daß sie als im Niveau der fehlenden Epidermis gelegene von Granulationsgewebe eingeschlossene Krebsnester imponieren. Anderwärts ist ein schmaler Rest der obersten Epidermisschicht sehr nahe der Mündung eines Milchgangs von Granulationsgewebe emporgewölbt, auf der andern Seite unmittelbar anstoßend an eine fast intakt gebliebene interpapilläre Einsenkung. Die Grenze derselben wird durch eine Reihe heller Zellen gebildet.

Am meisten fallen in unseren Präparaten große Zellhaufen auf, die z. T. bis nahe an die Oberfläche reichen. Die Epidermis darüber fehlt häufig oder ist stark alteriert. Es sind meist sehr helle Zellen von sehr verschiedener Größe, durchweg größer als die Stachelzellen, z. T. gequollen, Zerfallsformen nicht selten; manchmal gruppenweise überhaupt keine Kernfärbung. Außer in der Nähe solcher nekrotischer Haufen treten Mitosen auf. An einigen Stellen sind diese ganzen Konvolute von einer Lage regelmäßigen kubischen Epithels begrenzt, aber nur auf eine kurze Strecke. Meist

ist die Grenze durch fibrilläres Bindegewebe und spindelförmige Kerne gebildet. Einige solche Haufen zeigen z. T. ein anderes Bild. So ist z. B. in einen ovalen Ring aus unregelmäßigen Zellen, die in Färbung und Anordnung aber noch an geschichtetes Milchgangsepithel erinnern, aber gelockert, von Rundzellen durchsetzt und etwas vergrößert, ein verändertes Aussehen aufweisen, eine Masse heller, meist sehr großer Zellen mit dunklem Kern eingelassen (Mitosen). Diese hellen Zellen, von denen einige von Pagetzellen nicht zu unterscheiden sind, finden sich auch zwischen der Wandschicht, je zwei ragen darüber in die Cutis frei hinaus. In der Höhe solcher Herde findet sich nahe der Endpartie eines Milchgangs, deren schwer veränderte Wand nicht mehr scharf gegen die Cutis abgegrenzt ist, eine in unsern Präparaten einzig dastehende Erscheinung. Gleichfalls ein Zellkonglomerat, aber wieder von anderem Aussehen. Offenbar durch Schrumpfung ist an einer Seite ein halbmondförmiger Spalt frei geworden. Die Zellen sehen aus wie die oben beschriebenen, die sich in Klumpen in die oberflächliche Cutis einsenken, nämlich rund, etwas hell (nicht sehr!) und unregelmäßig, meist mit großem Kern. Einige ovale ragen auch aus dieser Gruppe in die anstoßende Cutis. Es kann sich nur um eine Krebsalveole handeln.

Eine Stelle hochgradigster Zerstörung ist folgendermaßen beschaffen: Die Epidermis ist in einem schmalen oberflächlichen Streifen und einer Anzahl oedematöser Epidermizellen darunter erhalten, die letzteren durchsetzt mit hellen Zellen und Zelltrümmern. Die infiltrierte anstoßende Cutis ist von Spalten unterbrochen, die z. T. mit roten Blutkörperchen gefüllt sind, z. T. auf halb offene Milchganglumina leiten. Diese Verbindung mit der Oberfläche ist z. T. auch herge-

stellt durch Stränge leidlich gut erhaltener Epidermis, die mit großen hellen Zelleu nun förmlich überladen ist. Ein großer Milchgang zeigt noch Reste von Plattenepithel, die z. T. wie Fetzen ins Lumen hängen. Größtenteils ist es verdrängt durch große helle Zellen, oder seine Stelle an der Wand des Ganges ist überhaupt frei geblieben. Während man nun unten (im Bild) den Verlust der Tunica propria streckenweise konstatieren kann und sich dort helle Zellen in die Cutis vorwölben, verjüngt sich das Lumen nach oben zwar auch, aber der Abschluß ist nur noch angedeutet durch zwei parallel laufende bogenförmige Streifen, zusammengesetzt aus wenigen platten Epithelien. Zwischen und um diese Bogen aber ergießen sich massenhaft helle Zellen nach oben (im Bild) um, wie erwähnt an die Oberfläche zu gelangen, von Pagetzellen oft nicht zu trennen.

Die Veränderungen der Cutis bestehen hauptsächlich in einer oft bedeutenden Gefäßerweiterung wo die Epidermis ganz oder fast ganz fehlt und in der zelligen Infiltration. Es sind einkernige, rundliche Elemente, deren intensiv gefärbter Kern von sehr wenig Protoplasma umgeben ist. Man hat den Eindruck, daß die Dichte des Infiltrats der Menge krankhafter Zellen in der Epidermis und überhaupt der Intensität krankhafter Vorgänge ungefähr proportional geht. So sind Stellen, wo die Epidermis ganz fehlt und die Gegend der großen Zellhaufen resp. Milchgänge in der Cutis besonders reich durchsetzt. Außerdem findet man mäßige perivaskuläre Infiltration und weniger deutlich motivierte Zellansammlungen im Bindegewebe, die manchmal epitheloiden Charakter annehmen.

Geht man nun von den beschriebenen Zellhaufen in die Tiefe, so stößt man auf Milchgänge. Die epitheliale Wandung eines Teiles von ihnen macht einen durchaus intakten

Eindruck. In anderen dagegen findet man ungewöhnlich starke Zellproliferation, die zur Erweiterung geführt hat; in den der Mündung nahen Teilen aber außerdem noch vereinzelt helle Zellen (wie oben). Dabei ist die Grenze nach außen überall scharf, die Tunica propria deutlich und von einer Auflockerung nichts zu bemerken. Je mehr man sich der Drüse nähert, so stärker scheint die Proliferation zu werden, sie behält aber stets den typischen Charakter des geschichteten Epithels. Manchmal sieht man ganze Partien desquamierter Zelleu in großen Schollen sich lösen oder gelöst im Lumen liegen. Sehr auffällige Veränderungen finden sich wieder in den tiefsten unsrer Untersuchung zugänglichen Partien der Gänge.

Die Epithelproliferation läßt zuweilen gar kein Lumen mehr offen. Ein quer getroffner Milchgang schickt einen soliden zapfenähnlichen Fortsatz aus, während er selbst gleichfalls stark in Proliferation steht. Aus einem sonst ähnlichen sproßen, auf knrzem gemeinsamen Stiel sitzend, drei solide Knospen. In beiden Fällen ist die Tunica propria erhalten. Besonders verdächtig sieht ein dritter Querschnitt aus. Das vielschichtige Epithel erhebt sich in zwei papillären Vorsprüngen von den Schmalseiten gegeneinander, während an einer Breitseite die Tunica propria ein Stück weit fehlt und ein freier Ausläufer des Epithels sich ins Gewebe zu erstrecken scheint.

Alle diese Veränderungen an den Milchgängen haben zu besondren Anhäufungen von Rundzellen geführt. Nirgends aber findet man in der Tiefe helle Zellen wie in den oberen Partien, sondern die stark gewucherten Zellen erinnern in Anordnung, Gestalt und Färbung noch durchaus an das normale Epithel.

An den mit exzidierten Drüsenazini werden keinerlei verdächtige Veränderungen wahrgenommen.

Zusammenfassung des mikroskopischen Befundes.

Das Epithel steht in Hyperplasie und Parakeratose. Es enthält, vorwiegend in der Stachelschicht helle dunkelkernige Zellen, größer als die Stachelzellen von sehr verschiedener Größe in Gruppen und vereinzelt (Pagetzellen). Die umliegende Epidermis zeigt Verdrängungserscheinungen. Kurze Strecken der Oberfläche sind nur von Cutis gebildet, diese ist, wie die subepidermale Cutis im ganzen — je nach der Schwere der Veränderungen, dicht infiltriert. Die Zerstörungsherde der Epidermis gruppieren sich um Milchmündungen. Die Milchgänge sind von oben bis unten mit Zellen gefüllt. Davon aber gleichen resp. ähneln nur die in den obersten Abschnitten den Pagetzellen. Hier ist auch entweder gar keine Differenzierung im Aufbau zu erkennen oder höchstens noch an Resten stehen gebliebenen normalen Epithels. Stellenweise kann man von hier den Durchbruch in die Cutis, sowie das Aufsteigen von Pagetzellen in die Epidermis beobachten. In der Nähe eines solchen durchbrochenen Milchgangs findet sich eine Krebsalveole. Die Proliferation der unteren Abschnitte und der Mündungen selbst wahrt den Charakter normalen Epithels, zeigt eine deutliche Basalschicht. An einigen Stellen Sprossung, an andern Defekt der Tunica propria.

Die Frage, ob die histologische Untersuchung die klinische Diagnose bestätigt, ist mit dem Hinweis auf die in die Epidermis eingestreuten Pagetzellen bejaht. Entsprechend dem klinischen

Befund, welcher Induration, Einziehung der Mamilla, mangelhafte Verschieblichkeit, einen Tumor oder sogar Metastasen eines solchen vermissen ließ, finden wir das Grundgewebe der ganzen Mamilla annähernd frei und krankhafte Veränderung fast nur in den epithelialen Gebilden. Der Zustand kennzeichnet sich dadurch als ein — relatives — Anfangsstadium, wie es anatomischer Untersuchung sehr selten zugänglich wird. Zur Beurteilung des Befundes im einzelnen wird es sich nötig machen, auf die drei wesentlichen Erscheinungen der Krankheit näher einzugehen, das Ekzem, das Karzinom und die Pagetzellen.

Vorher jedoch wollen wir die Behauptung prüfen, die Pagets Beschreibung klassisch nannte. Paget hat seine 15 Fälle und damit das „typische Bild“ an der weiblichen Brust gesehen. Wir erfuhren, daß die Krankheit auch den Mann befällt (Forrest, Elbogen, Maier), doch sind das höchstens Kuriosa, die aber keine besondre Berücksichtigung verdienen; denn daß die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse zuweilen auch an der rudimentären männlichen vorkommen, und gar nicht so selten, ist bekannt.

Es ist aber weiter eine stattliche Reihe von Fällen beschrieben, in denen ganz andre Körperstellen an Pagets disease litten, was sowohl klinisch als anatomisch einwandsfrei festgestellt wurde. Zuerst 1888 wird ein solcher Fall an Penis und Scrotum mitgeteilt (Crocker) ferner am Penis (Pick und Tomasoli) an Perineum und Scrotum (Darier und Couilland) an der Bauchwand (Sheild) an der Vulva (Dubrenilh) am Nabel (Fox und Macleod) in der vorderen Achselfalte (Neißer) und neuerdings an den großen Labieu und Perineum (Rosenberg). Jakobaeus, der, wie wir sahen, den Anfangsort des Pagetkrebses in die Ausführungsgänge der Milchdrüse verlegt, macht darauf auf-

merksam, daß in der am häufigsten betroffenen Perineal- und Scrotalgegend die Hautdrüsen besonders kräftig entwickelt sind. Nun sind ja die Milchdrüsen weiter nichts als weitgehend modifizierte Hautdrüsen, besonders den Schweißdrüsen nahestehend, ein Umstand auf den wir später noch eingehen werden. Jakobaeus ist somit zu der Annahme geneigt, daß auch in den genannten atypisch lokalisierten Pagetfällen Karzinom der Hautdrüsen den Anfang darstellt. Das nach ihm beobachtete Vorkommen an der Achselfalte ließe sich wohl mit dieser Ansicht vereinigen, schwerer freilich das an der vorderen Bauchwand.

Darnach können wir zwar die Pagetsche Krankheit nicht mehr als rein regionäre auffassen, indessen kann im Vergleich zu der Seltenheit solcher Ausnahmen die fast regelmäßige Lokalisation an der Brustwarze kein Zufall sein, so daß sie auch jetzt noch als typische Form von Pagets disease gelten muß.

Ferner hat sich gezeigt, daß die ursprünglich auf 1 bis 2 Jahre angegebene Dauer bis zum Auftreten des Karzinoms in weitere Grenzen gefaßt werden muß. Während einerseits das Karzinom dem Ekzem schon nach Monaten folgte (5, Krogius) ließ es andrerseits wieder 10 (Dubring), 20 (Jamiesson) ja 30 Jahre (Fabry und Trautmann) auf sich warten. Und den Altersgrenzen von 40—60 Jahren, in denen der Pagetkrebs vorkommt ist nach beiden Richtungen noch ein gutes Jahrzehnt zuzugeben.

Von neu beobachteten Symptomen ist die „pergamentne Induration“ zu nennen; sie wird in den meisten Fällen gefunden, aber doch nicht immer, wie unserer beweist. Paget fand stets eine Schicht gesunden Gewebes zwischen Tumor und Hautaffektion. Spätere Beobachtungen zeigen, daß das nicht notwendig der Fall sein muß.

Wesentliche neue Daten sind aber zu den von Paget gegebenen nicht hinzugekommen, so daß die Aufrechterhaltung der Bezeichnung einer Pagetschen Erkrankung als eines festumschriebenen Krankheitsbegriffes vollauf gerechtfertigt ist, was in Zweifel gezogen wurde (Hanser, Kaposi).

1. Das Ekzem.

Das klinische Bild wird beherrscht, in dem ausgedehnten Anfangsstadium ausschließlich, von der ekzemähnlichen Erkrankung der Haut und der betroffenen Stelle. Paget selbst ist sich darüber klar, daß hier ein vom Ekzem verschiedener Prozeß vorliege. („I am not aware that in any of the cases, which I have seen the Eruption was different from what may be described as long persistent eczema, oo psoriasis, or by some other name, in treatises on diseases of the skin".) Butlin betrachtet die Wucherung der Malpighischen Schleimschicht und daran anschließend die des Milchgangepithels als Folge eines Ekzems, während Thin u. A. den kausalen Zusammenhang darin erblicken, daß die Veränderung der Epidermis eine Reaktion bedeute auf ein schädliches Agens, das sich aus den Milchgängen auf die Haut der Mamilla ergießt. Karg findet ebensowenig ein hartnäckiges Ekzem wie eine besondere Krankheit, sondern nur ein eigenartiges primäres Hautkarzinom. (Ebenso Ehrhardt, Benjamins, Matzenauer u. A.), während Unna wieder von einem solchen nichts wissen will und eine Hautkrankheit sui generis konstatiert, die dem Karzinom den Boden bereitet. Demgegenüber erklärt Kaposi die Krankheit für ein einfaches chronisches Ekzem, die zum Karzinom führen, aber auch abheilen könne, im strikten Gegensatz wieder zu allen neueren Forschern, die einmütig auf dem Standpunkt stehen, daß jedenfalls mit der Erklärung eines chronischen

Ekzems dem Wesen der Pagetkrankheit absolut nicht genüge getan ist. Die meisten setzen die ekzematöse Veränderung in Beziehung zu der Proliferation des Tumors in die Epidermis (Jakobaeus, Ribbert, Schambacher, Hirschel, Kyrle) einige zu dem tropiden Granulationsgewebe zwischen Tumor und Haut (Hannemüller und Landois, Elbogen).

Bei einer so weitgehenden Divergenz der Meinungen ist es kein Wunder, daß Fälle von Pagets disease mitgeteilt wurden, die auf konservative Therapie heilten (Munro, vielleicht auch Napier) die aber offenbar nichts weiter als chronische Ekzeme waren. Nun ist freilich nicht zu leugnen, daß der äußere Anblick so viel Aehnlichkeit mit dem Ekzem besitzt, daß man ruhig eine scheinbar ekzematöse Erkrankung der Mamilla, die Monate und Jahre hindurch aller Behandlung trotzt, chirurgischer Therapie, mindestens der Probeexzision unterwerfen soll. Indessen ist man bei den meisten Fällen differentialdiagnostisch doch nicht auf den ausbleibenden Erfolg der Ekzemtherapie angewiesen. Schon ältere Autoren machen darauf nachdrücklich aufmerksam (Thin, Anderson, Dubring). Der Pagetkrebs bevorzugt das klimakterische Alter, das Ekzem dagegen jüngere Frauen, tritt gern doppelseitig auf, oder auch kombiniert mit andern Ekzemherden. Der Rand der Erosion ist manchmal erhaben beim Pagetkrebs, jedenfalls scharf abgegrenzt. Es fehlen mithin jegliche Entzündungserscheinungen in der Nachbarschaft. Die für Ekzem charakteristischen Exazerbationen, Knötchen, Bläschen oder Pusteln, treten nicht auf und der Juckreiz ist, wenn überhaupt vorhanden, nie so stark wie gewöhnlich beim Ekzem.

Angesichts des oben erwähnten Zirkels der Ansichten über ein Vorliegen von Ekzem überhaupt und mit Rücksicht auf die daraus gezogenen Folgerungen will es uns scheinen,

daß man sich nicht immmer klar gemacht hat, wie weit der Begriff des Ekzems auszudehnen resp. zu benutzen ist. Zur Vereinfachung der Diskussion dürfte es daher dienlich sein, die Grundzüge der anatomischen Unterlagen des Ekzems kurz an unserm Auge vorüberziehen zu lassen, um sie dann umso exakter mit unserm Befund vergleichen zu können. Wir schließen uns dabei den Darlegungen Unnas in Orths Lehrbuch an, der sich um die anatomische Kenntnis vom Ekzem sehr verdient gemacht hat.

1. Bei allen wahren Ekzemen findet sich eine Verhornungsanomalie (Parakeratose), die Unna kurz als Oedem der Uebergangsepithelien definiert. Der Saftgehalt der Epithelien selbst ist erhöht, mithin ein parenchymatöses Oedem. Dadurch kommt es zu einer Verbreiterung der Stachelschicht, noch ohne jede Epithelwucherung. Ferner ist das Unterbleiben der Keratohyalinbildung Ausdruck des erhöhten Feuchtigkeitsgehaltes, diesem entsprechend stetig wechselnd, ganz unregelmäßig zu beobachten. Wo die Hornschichte feuchter ist, verweilt sie infolge der Kohärenz länger und bedingt ein gleichfalls längeres Verweilen der nächstfolgenden Schichten im Uebergang zur Verhornung, mithin eine Verbreiterung der Körnerschicht. Dem analog kommt es in der besalen Hornschicht zu einer Verbreiterung, einem abnormen Fettgehalt, und einer abnorm guten Konservierung der Kerne darin.

2. Jedes länger dauernde Ekzem führt zu einer Epithelwucherung mit papulösen Erhebungen (Akanthose). Dabei finden sich an der Epithelbindegewebsgrenze und in abnormer Lagerung Mitosen ziemlich zahlreich. Das unregelmäßig wuchernde Epithel kann zu sekundären Abfurchungen der praeexistierenden Papillen führen. Auch andre passive Deformierungen derselben kommen vor.

3. Allen feuchten Formen nun ist eigen eine allgemeine Erweiterung der Saftspalten, ein interstitielles Oedem, das von innen nach außen zunimmt. Die obere Stachelschicht wird in einschwammiges Gewebe verwandelt („spongoide Umwandlung"). Die vorher geschwollenen Epithelien werden zu strangartigen Balken komprimiert. Auf dieser Grundlage kommt es durch Verdrängung zur Bläschenbildung.

Die Veränderungen der Kutis interessieren uns hier weniger, nur sei hervorgehoben, daß Mast- und Plasmazellen spärlich gefunden werden.

Klinisch war in unserm Fall nicht mehr als ein Ekzem nachweisbar. Ist dieser Befund anatomisch bestätigt? Ja und nein. Das heißt, die histologischen Veränderungen sind mit dem Begriff des Ekzems nicht genügend erklärt. Die Epithelien der Stachelschicht sind zuweilen gequollen (parenchymatöses Oedem) die Körnerschicht ist stellenweise verbreitert, zuweilen ohne deutliche Körner (mangelhafte Keratohyalinbildung). An einigen Stellen enthält die (verdickte) Hornschichte ovale schmale Kerne. Das alles tritt zusammen zum Bild der Parakeratose. Epithelwucherungen sind zahlreich, in den verschiedensten Graden, Mitosen, nach anabnormer Stelle, sichtbar. Also Züge der Akanthose. Nun liegen aber in der Stachelschicht runde helle Zellen in Gruppen, liegen in den übrigen Schichten vereinzelt größere helle Zellen mit großem chromatinreichen Kern. Das ist der für unsere Untersuchung wichtigste Befund, denn solche Erscheinungen haben mit ekzematösen nichts gemein. Sicher hat, wie schon Schambacher hervorhebt, die Masse dieser hellen Zellen bei oberflächlicher Betrachtung das Epithel durchsichtiger erscheinen lassen, so daß ein interstitielles Oedem vorgetäuscht wurde. Ein solches liegt zweifellos nicht vor. Damit wäre auch erklärt,

daß nie Bläschen beobachtet werden (außer in Anamnesen). Da man sich ferner vorstellen kann, daß die Spannung in die das interstitielle Oedem und etwaige Bläschen die Haut versetzen von wesentlicher Bedeutung für den Juckreiz ist, leuchtet ein, daß unsere Patientin solchen überhaupt nicht, andre jedenfalls nie so stark empfunden haben, wie er beim gewöhnlichen Ekzem auftritt. Auch papulöse Erhebungen fehlen. Unna nun sieht in der Parakeratose das allerwichtigste Symptom und nennt sie pathognostisch für das Ekzem, weil sie auch in den leichtesten Formen nicht fehlt. Eine ausgesprochene Parakeratose liegt aber vor, mithin eine zum mindesten milde Ekzemerkrankung. Andrerseits fehlt aber jegliches interstitielle Oedem, das doch allen feuchten Formen eigen sein soll. Das zellige Infiltrat ist nach Unna ein reines „Plasmom“ und zwar die exquisiteste Form eines solchen, d. h. es besteht eben nur aus Plasmazellen, die ja beim Ekzem spärlich auftreten. Nach Unna würde seine Existenz allein hinreichen, die Annahme einer ekzematösen Natur von Pagets disease unmöglich zu machen, weil es mit dem Begriff eines gewöhnlichen Hautkartarrhs unvereinbar ist.

Es ist nicht mißzuverstehen, wenn wir den Begriff des Ekzems trotzdem aufrecht erhalten, denn sowohl klinische wie anatomische Beobachtung berechtigen uns für unsern Fall bis zu gewissen Grenzen dazu und mit Rücksicht auf die später zu erörternde Frage des primären Hautkarzinoms scheint uns der Hinweis auf die vielleicht ekzematöse Natur der atypischen Epithelwucherung von Bedeutung. Daß der Pagetschen Erkrankung selbst keine ekzematöse Natur zugrunde liegen kann sahen wir ja schon und werden darauf zurückkommen. Indem es den Autoren darauf ankam, das zu betonen (Unna, Ehrhardt etc.) haben sie der Möglichkeit eines dabei bestehenden Ekzems nicht Erwähnung getan.

Ist das Ekzem auch nur ein Symptom der Erkrankung, eine Art von Ekzem bleibt es gleichwohl, und wenn wir sehen, wie Unna die Bedeutung des Feuchtigkeitsgehaltes bei den meisten Aeußerungen des Ekzems hervorhebt, so glauben wir auch den Weg zu sehen, wie das der Beschreibung des Ekzems in vielem so ähnliche Bild entsteht. Nämlich einfach als Folge der profusen Sekretion des subepidermoidalen Granulationsgewebes.

Die Natur und der Zweck dieses zellreichen Gewebes ist viel diskutiert worden. Unna vergleicht dieses Plasmom mit demjenigen, das häufig längere Zeit den Beginn einer Krebsbildung einhüllt, bevor noch die rapide Einwucherung beginnt. Mit Karg neigt er dazu, in ihm einen Wall zu sehen, der ein Selbstschutz der Kutis gegen das Einwandern von Krebszapfen bedeuten würde. (So auch Matzenauer u. A.) Krogius geht weiter. Nach seiner Ansicht wird durch diese Granulationsschicht die Epidermis abgehoben. So am direkten Tiefenwachstum verhindert, müssen sich die Geschwulstzellen des Umwegs der Milch- und Schweißdrüsengänge bedienen. Doch entsprechen die Tatsachen einer solchen Abdrängung des Epithels von der elastischen Grenzzone nicht, sondern die elastischen Fasern gehen nur relativ schnell in dem Infiltrat zugrunde, während man sie aber oft auch noch findet (Zieler).

Es ist keineswegs klargestellt, welches von beiden primär ist: die massenhafte Infiltration oder das Ausbleiben der Tiefenwucherung, noch ob beides überhaupt kausal unmittelbar verknüpft ist. Wenn das Ausbleiben der Tiefenwucherung wirklich an dem Infiltrat läge, so müßte doch das feste Gefüge der Basalschicht viel häufiger durchbrochen sein; nur das würde beweisen, daß der infiltrative Wall die Karzinomzellen zu der intraepidermoidalen Verbreitung (s. u.)

zwingt. Trotzdem finden wir diesen Wall durch Unnas Vergleichung am treffendsten charakteriert. Nur in der Deutung seines Nutzeffektes kommen wir zu etwas andrer Auffassung. Daß solche Infiltrationen auch bei gewöhnlichen Hautkarzinomen gefunden werden ist bekannt, ebenso wie bei andern Krebsformen. „Nun ist es ja aber keine seltene Beobachtung, daß gerade solche Karzinome mit starken entzündlichen Veränderungen des Bindegewebes besonders stark und üppig wuchern“ (Petersen). Ein gefährlicher „Schutzwall“! Doch würde es zu weit führen, in die Debatte hierüber einzutreten; vergleichen wir lieber, wo durch sich, betreffs dieser Frage, unser Karzinom von den gewöhnlichen Hautkrebsen unterscheidet. (Leider muß dabei dem folgenden Kapitel etwas vorgegriffen werden.) Das gewöhnliche Hautkarzinom bleibt nach allen Seiten mit dem gesunden Epithel in fester Verbindung. Hier aber handelt es sich um der Epidermis fremde, eingewanderte Zellen. Indem diese nun wie Parasiten ihren Wirt zerstören, lockern sie dessen festes Gefüge so vollkommen, daß es schließlich nur noch in Trümmern vorhanden ist. Dadurch aber sägen sie, um einen trivialen Vergleich zu gebrauchen, selbst den Ast ab, auf dem sie sitzen; wie sich gleich zeigen wird. Die profuse Sekretion nämlich erweist, daß das Gewebe unter prallem Drucke stehen muß. Einem solchen ist der lose, oder garnicht mehr mit der Nachbarschaft verbundene Rest der Epidermis nicht mehr gewachsen und weicht mitsamt den beherbergten Karzinomzellen dem andringenden Granulationsgewebe, d. h. wird abgestoßen; die Kutis liegt frei zutage. Daraus ergibt sich aber auch, daß nie alles karzinomatöse Gewebe abgestoßen werden kann, denn die ersten Vorläufer (Pagetzellen!) liegen in gesundem Gewebe, das dadurch noch wenig geschädigt ist.

Wir glauben also eine ähnliche Tendenz in diesem Granulationsgewebe zu sehen, wie sie der Körper vielfach zeigt, wo es gilt, Fremdartiges, Krankhaftes oder Nekrotisches zu eliminieren oder — wenn aseptisch — einzukapseln. Was aber unser Infiltrat von den sonstigen bei Hautkrebs scheidet, dürften hauptsächlich die günstigen Bedingungen sein, unter denen es in Funktion tritt, wie gezeigt resp. die ungünstigen des „oberflächlichsten Krebses“ (Karg). Diese Verhältnisse scheinen aus unserem Befund mit ziemlicher Deutlichkeit hervorzugehen. Wir fanden, wie oben angedeutet, kugelähnlich geformte Klumpen an Stelle von interpapillären Einsenkungen, umgeben von zelligem Infiltrat, innerhalb deren sich Epidermiszellen nicht mehr nachweisen ließen. Es war eine an eine Milchgangsmündung stoßende Stelle. Die Krebszellen haben also hier, am Ort der ersten Einwirkung auf die Epidermis, endlich die völlige Zerstörung derselben erreicht und schicken sich an in die Umgebung einzuwuchern. Die Kugelgestalt ist Ausdruck der sehr aktiven epithelialen Wucherung an dieser Stelle (vgl. Petersen, resp. Kromayer). Actio est par reactioni! Das Bindegewebe antwortet, wie jeder Karzinomwucherung mehr oder weniger. Der Druck des sich neu bildenden Bindegewebes kommt zu dem Exsudatsdruck des Granulationsgewebes und bewirkt vereint mit ihm eine relativ gewaltsame Abstoßung des Schädlings, dem jede organische Verbindung mit der Nachbarschaft fehlt. Der schmale Rest oberflächlichster Epidermis wird gesprengt, wenn er nicht schon zerstört ist und alles in der Nähe liegende Krebsgewebe durch die Oeffnung herausgepreßt. So dürften Bilder zustande kommen, die zeigen, wie das Granulationsgewebe unmittelbar an solche dünne, scheinbar ganz intakte Epidermisschicht stößt, welche noch die Oberfläche bildet; während die anstoßende intakte Epidermis, mit

allen Schichten plötzlich beginnend, durch einige helle Zellen von diesem Granulationsgewebe getrennt ist. Da sich nun Bilder, wie diese und die obenerwähnten mit den Krebskolben, sehr nahe beieinanderfinden, kann man wohl auf einen ähnlichen Invasionsversuch an sämtlichen Stellen schließen, der das eine Mal noch in vollem Gang, das andere Mal schon vereitelt ist. Das jähe Abschneiden der gesunden Epidermis legt aber den Gedanken an eine rasche, mehr mehr oder weniger gewaltsame Abstoßung nahe.

Um zu resümieren: Wir sehen keinen zwingenden Beweis dafür, daß die Infiltrationsschicht Ursache des vielleicht primären intraepidermoidalen Wachstums ist. Das damit nicht einfach zu identifizierende Ausbleiben des Tiefenwachstums ist die Folge 1. der Fremdartigkeit der Geschwulstzellen in der Epidermis 2. der Granulationsschicht, die sie zu eliminieren sucht.

Somit erkennen wir also eine hohe Bedeutung der lebhaften Granulationsbildung, im Widerspruch zu der neuen Auffassung, die dem Granulationsgewebe direkt oder indirekt eine schädigende Wirkung auf die Epidermis zuschreibt. „Es entsteht nun“ — es handelt sich um ein Drüsenkarzinom, das sich der Haut nähert — „in der Haut als Folge der Karzinomwucherung ein chronisches Granulationsgewebe mit Gefäßneubildung, das die Epidermis vernichtet, und eines schönen Tages fällt die ihrer Unterlage beraubte Mamilla ab. Jetzt liegt eine ihrer Epitheldecke entblößte nässende Fläche frei zutage, und das sogenannte (klinische) Ekzem ist fertig. Dieses ist aber gar kein richtiges Ekzem, sondern, wie oben betont, ein durch die Krebswucherung“ (also die von der Drüse aufsteigende!) „bedingtes torpides Granulationsgewebe“ (Hannemüller und Landois). Um diese Annahme zu schützen müßte wohl erst ein Analogon dazu beigebracht

werden, daß bis dahin gesunde Epidermis durch gesundes chronisches Granulationsgewebe vernichtet werden kann. Aehnliches gilt nach unsrer Ansicht für die die Auffassung Elbogens: Der Infiltrationswall übt zusammen mit dem von unten andrängenden Tumor, dem er im Verein mit dem Bindegewebsreichtum der Mamilla Schranken setzt, auf die Haut einen Druck aus, der die Veränderungen derselben bedingt.

2. Das Karzinom.

Die vielen verschiedenen Auffassungen des Ekzems, die wir oben kennen lernten, berührten naturgemäß schon dessen Verhältnis zum Karzinom. Es ist ja nur begreiflich, daß man, entsprechend dem klinischen Befund, das Ekzem lange Zeit für den Beginn der Erkrankung hielt, und für die Ursache des Karzinoms. Wir sahen, daß Paget bereits auf das Auftreten von Krebs nach gewissen Hautkrankheiten an Penis und Unterlippe hervorhebt. Nachdem nun Krebse, entstanden auf alten ulcera cruris, in Nekrosefisteln, auf Lupus- und Verbrennungsnarben wohl bekannte Vorkommnisse waren, publiziert Schuchardt in einer Zeit, wo Pagets disease eben anfing in Deutschland bekannt zu werden, als „Beiträge zur Entstehung der Karzinome aus chronisch entzündlichen Zuständen der Schleimhäute und Hautdecken“ einen Fall von Psoriasis buccalis et linguae mit Uebergang in Karzinom und Fälle von Paraffinkrebs nach Paraffinkrätze. Die Folge war, daß man die Pagetsche Krankheit solchen Fällen analog setzte und die Bezeichnung derselben, als einer besonderen Krankheit, abgeschafft wissen wollte (Hanser). Solche Forderungen verhallten im Coccidienrausch der französischen Schule, dem wieder vor allem Kargs gründliche Forschung ein frühes Ende bereitete. Wer einen

großen Irrtum klar stellt, hat die Autorität für sich, und so ist es begreiflich, daß Kargs Auffassung eines primären Hautkarzinoms weit verbreitete Anerkennung erfuhr und auch in neuerer Zeit noch hie und da Anhänger findet.

Ist es nun berechtigt, den histologischen Befund im Sinne eines Plattenepithelkarzinoms zu deuten? Auffallend ist schon das konstante Fehlen von Schichtungskugeln, Riffelung und Faserung, denn der Nachweis solcher ist einwandsfrei nie geglückt (Hierzu Schambacher S. 343 contra Lindt). Wesentlicher ist die Art der Ausbreitung, die äußerst beschränkte Tiefenwucherung. Karg stützt sich auf den Nachweis eines Alveolus in der Kutis, der sich z. T. von der erkrankten Epidermis abgeschnürt habe. „Damit" argumentiert er, „hat die Zellenwucherung den ausgesprochenen histologischen Charakter des Epithelkarzinoms angenommen". Von mehreren ähnlichen Beobachtungen spricht er aber nicht und angesichts seiner Abbildung (Fig. 9) scheint die von Krogius geäußerte Vermutung, hier den Durchschnitt eines degenerierten Schweißdrüsenganges vor sich zu haben, gerechtfertigt. Bilder, wie wir sie bei uns sahen, wo das Granulationsgewebe zuweilen von Massen bläschenförmiger Zellen mit großem Kern unterbrochen wird, sind natürlich sehr geeignet, Krebsalveolen vorzutäuschen, die sich von der Epidermis in die Tiefe gesenkt haben, aber der Umstand, daß wir an der Wand einzelner solcher Säcke Reste von kubischen normal aussehenden Epithel, an andern sogar noch die stark gelockerte Schichtung vorfinden, scheint doch beweiskräftig dafür zu sein, daß es sich um karzinomatös degenerierte Milchgangsschnitte handelt, zudem sie meist in der Verlängerung zellgefüllter Milchgänge getroffen werden. Wahrscheinlich handelt es sich hier um die von Duhring gesehenen Epithelialkeile.

Faktisch ist also die Aehnlichkeit mit einem primären Hautkarzinom recht gering, trotz der vielfach auftretenden atypischen Epithelwucherungen. Denn dieser Epithel zeigt auf allen Schnitten vollkommen das Aussehen intakten Epithels im Gegensatz zu den hellen großkernigen Geschwulstzellen und wird auch von diesen durchaus nicht als Sitz bevorzugt. Dem Mangel an Aehnlichkeit sucht Karg Rechnung zu tragen durch seine Bezeichnung der „oberflächlichsten oder flachsten Form eines Karzinoms die möglich ist", doch ist das eben nur die Konstatierung einer Tatsache, keine Erklärung. Karg wußte nicht, daß eine solche oberflächliche Ausbreitung eines Hautkrebses wirklich vorkommt. 12 Jahre nach ihm teilt nun Borst Untersuchungen mit, die ein gewöhnliches Lippenkarzinom betreffen. Er demonstriert u. a. folgendes: In den Randpartien des Krebsgeschwürs findet sich teils normale Epidermis, teils eine völlige Auflösung des charakteristischen Verbandes der Epidermiszellen unter Auftreten sehr chromatinreicher regellos zusammengehäufter Zellen. Diese treten an einzelnen Stellen sehr unvermittelt neben den normalen Epidermiszellen auf; die obersten Schichten der Epidermis bleiben am längsten frei von der eigenartigen Zellwucherung. Jenseits der Grenze zwischen normaler Epidermis und pathologischer Wucherung sieht man einzelne (z. T. in Mitose befindliche) Vorposten der letzteren zwischen normalen Epidermiszellen. Die zylindrischen Zellen der Basalschicht befinden sich in völlig normaler Ordnung und Verfassung, obwohl die darüberliegenden Schichten ganz mit pathologischen Zellen angefüllt sein können. — Wir sehen, ein Bild, das mit unsern stellenweise sehr viel Aehnlichkeit besitzt. Also wäre der Pagetkrebs doch ein Plattenepithelkarzinom? Nein, auch hiernach nicht. Denn das Ausschlaggebende ist eben

der primäre Herd. Noch nie ist bei Pagets disease der primäre Herd eines Plattenepithelkarzinoms beschrieben worden. Borst findet, daß „im Bereiche des Krebsgeschwürs und in den dicht daran angrenzenden Partien die innigsten nachbarlichen Beziehungen und auch direkte Verschmelzungen von Krebsmassen mit den Gebilden der normalen Epidermis vorhanden sind". Dieses, die unvermittelte Abgrenzung der beiden Epithelsorten, das Intaktsein der Fußzellenschicht bei ausgedehnter Zellwucherung in den übrigen Schichten u. a. m. machen ihn der Auffassung geneigt „die eigenartige Deroute der Epidermis im Sinne eines sekundären intraepidermalen Karzinomwachstums und nicht einer primären karzinomatösen Metamorphose" (wie z. B. Karg) „aufzufassen — also im Sinne einer Wachstumserscheinung nicht eines Entwicklungsganges!"

Nachdem wir nun in unserm Falle fast nirgends Zellen finden, die auf Karzinom verdächtig sind, außer in der Epidermis, vorwiegend den tieferen Schichten, bei erhaltener Basalschicht, und in den Milchgängen, liegt a priori die Vermutung nahe, daß es sich hier gleichfalls um eine solche intraepidermale, dies Mal aber von unten aufsteigende, Ausbreitung handeln könne. Der Umstand, daß die Epidermis stets in der Gegend der Milchmündungen am schwersten geschädigt ist, bekräftigt diese Vermutung und einige Stellen scheinen sie einwandsfrei zu bestätigen, wie wir solche oben beschrieben haben. Wären die Epidermis primär, die Milchgänge sekundär befallen, so wäre nicht zu begreifen, warum eben die Nähe der Mündungen bevorzugt wird, und entfernt von diesen die Epidermis oft keine einzige helle Zelle enthält. Wir müssen also die Erkrankung der Epidermis als sekundär auffassen. Wo ist nun der primäre Sitz? Die Erkrankung äußert sich in der Regel zuerst in der

Mamilla. Nun besteht bei uns die Erkrankung schon $1^1/_2$ Jahr, ohne daß ein karzinomatöser Herd der Mamma nachweisbar wurde. Diese Tatsache macht einen primären Herd in der Drüsensubstanz unwahrscheinlich. Bleibt also nur die Mamilla. Diese ist dadurch charakterisiert, daß sie die Milchgänge enthält. Im Epithel der Milchgänge muß also — für unsern Fall wenigstens — der primäre Sitz des Karzinoms zu suchen sein. Damit wären wir angelangt bei der schon von älteren Autoren (Thin, Duhring) geäußerten Ansicht, die die Ausgangstelle in die Milchgänge verlegten, eine Ansicht, der in Deutschland erst Jakobaeus, Ribbert und Schambacher zu Ansehen verholfen haben.

Vom primären Herd setzt sich dann der Prozeß nach außen und innen fort, außen intraepidermal, innen entlang dem und im Lumen der Gänge, entsprechend dem hier geringsten Widerstand, denn die Drüsengänge sind von einer dicken Bindegewebsschicht und Muskulatur umgeben. Während nun die nach außen eingetretene Ausbreitung in unserm Falle relativ leicht zu übersehen ist, stößt die Beurteilung der Verhältnisse der Ausführungsgänge auf einige Schwierigkeiten. Denn es handelt sich um eine 49jährige und die senile Involution der Brustdrüse spielt für die Beurteilung unsres Falles wie für das Mammakarzinom überhaupt keine unwichtige Rolle. Da sich in unserm Falle der größte Teil des sezernierenden Epithels der Beobachtung entzieht, wollen wir bloß auf die entsprechenden Veränderungen der Ausführungsgänge hinweisen. Sie erweitern sich, können lebhafte Desquamation zeigen, das umgebende elastische Stützgerüst und interstitielle Bindegewebe verdichtet sich. Vor allem ist wesentlich, daß sich stellenweise knospenartige Verzweigungen zeigen und eventuell mit Epithelzellen anfüllen (Tietze). Doch ist die Untersuchung der Grenzen

einer normalen Involution der Mamma bezüglich des histologischen Bildes noch keineswegs als abgeschlossen zu betrachten. Für unsere Feststellungen kommt nur das letztgenannte Moment in Betracht. Die auffälligen Knospenbildungen an den Milchgängen verlieren somit ihr bedenkliches Aussehen. Nicht so freilich die übermäßige Proliferation des Epithels, denn es ist nicht einzusehen, warum dieser Entwicklungsvorgang eine Anzahl der Milchgänge so intensiv ergreifen, andere derselben Drüse dagegen verschonen sollte. Viel wahrscheinlicher ist, was sich leider nicht mit Sicherheit feststellen ließ, daß die stark proliferierenden Gänge unten den oben mit hellen Zellen angefüllten entsprechen, daß also diese Wucherung krankhafter Natur ist. Liegt nun unten wie oben eine maligne Wucherung vor?

Borst hat die prinzipiell wichtige Frage einer eingehenden Untersuchung unterzogen, ob man einer, einem normalen organischen Verband angehörigen Drüse an gewissen Veränderungen ihres Epithels ansehen kann, daß sie beginnt, karzinomatös zu werden. Die zur Diskussion stehenden Ausführungsgänge tragen mehr oder weniger modifiziertes Drüsenepithel und dürfen deshalb wohl vom gleichen Gesichtspunkt beurteilt werden.

Zunächst die viel hervorgehobene Mehrschichtigkeit: An einem Fall von Mammakarzinom sind Ausführungsgänge wie Endstücke mit mehrschichtigem hoch und niedrig zylindrischem resp. kubischem Epithel ausgekleidet. Trotzdem liegt an dieser Stelle keine krebsige Metamorphose vor, denn Uebergangsbilder fehlten; „es bestanden tiefgreifende morphologische Differenzen zwischen dem gewucherten Epithel hier und den Krebszellen“. Somit fast er die Wucherung als reaktiv hyperplastisch auf, wie er sie häufig bei Mammakarzinom am restierenden Parenchym beobachtet hat.

Oft handelt es sich dabei nach seiner Ansicht nur um eine mit Erweiterung der Lumina einhergehende katarrhalische Desquamation.

Ein überraschendes Beispiel entzündlicher Hyperplasie, gewonnen von einer schwer tuberkulösen Mamma, möge noch erwähnt werden. Die vielfach gesproßten Drüsenazini enthalten ganz unregelmäßig gewuchertes Epithel, das die Lumina teilweise vollkommen ausfüllt und Mitosen zeigt. Die Membrana propria ist an vielen Stellen verbreitert, an manchen fehlt sie ganz, zahlreiche Leukozyten sind eingewandert, wie auch die Umgebung dicht infiltriert ist.

Alle diese karzinomverdächtigen Formationen gehören in das Gebiet der atypischen Epithelwucherungen. Sie gelten — an sich — nicht für unbedingt karzinomatös, sondern kommen, wie auch die wenigen herausgegriffenen Beispiele zeigen, auch bei regenerativen, entzündlichen und hyperplastischen Produktionen vor. Was diesen aber nicht in dem Maße eigen ist, wie den sicher krebsigen Wucherungen, das ist: „die Willkür in der individualistischen Ausgestaltung der produzierten Zellen, die sich in der oft weitgehenden und wechselvollen Abweichung der Kern- und Protoplasmastrukturen vom Normalen kund gibt“. Hierfür kommt in Betracht vor allem die sehr verschiedene Größe der Kerne, „förmliche Riesenkerne kommen vor“; die meisten Kerne sind größer als die der entsprechenden gutartigen Wucherung, ebenso ihr Chromatingehalt. Der Wert der von Borst vorgenommenen Untersuchung und seiner Schlußfolgerungen für die Beurteilung unsres Falles ist evident. Weder die Unterbrechung der Tunica propria noch die ausgesprochene Mehrschichtigkeit berechtigen uns hiernach zu schwerwiegenden Schlüssen. Ferner unterscheiden sich Zellen und Kerne dieser Proliferation so sehr

von den in den Anfangsstücken und der Epidermis gefundenen Geschwulstzellen, daß trotz der häufigen Mitosen ein krebsiger Charakter dieser Epithelproliferation nicht angenommen werden muß. Uebergangsbilder fehlen! Erinnern doch einige Bilder täuschend an Borsts katarrhalische Desquamation. Das nächstliegende ist, die übermäßige Wucherung als Ausdruck einer regenerativen Hyperplasie der Milchgänge aufzufassen, die in ihrem Endstück höchstwahrscheinlich karzinomatös erkrankt sind.

Denn andererseits berechtigt uns Borsts Urteil über das an Karzinomzellen Charakteristische, besonders die chromatinreichen manchmal auffallend großen Kerne der blaßen Zellen im Rete, die wieder eine weitgehende Aehnlichkeit mit vielen in den Milchmündungen und tiefersitzenden Zellen besitzen, in unserm Fall von Karzinom zu sprechen; eine Feststellung, die deshalb nötig ist, weil — außer der einzigen vermutlichen Alveole — nirgends freie Krebsnester im Gewebe gefunden wurden.

Nachdem wir nun per exclusionem zu dem Resultat gekommen sind, daß das primäre Karzinom an dem oberen Teil der Milchgänge stammen muß, ist nun die Frage offen, ob wir es selbst nachweisen können. Nun liegt dafür unser Fall besonders günstig, denn allein die fehlende Einziehung der Mamilla läßt erwarten, daß die Zerstörung noch nicht weit genug gegangen ist, um durch Zerfall und Schrumpfung die eigenen Spuren zu verwischen. Auffällig war sofort, daß die in der Malpighischen Schicht liegenden hellen Zellen den subepidermoidalen Zellmassen so ähnlich sind. Eigentlich besteht gar kein Unterschied. Beide wieder unterscheiden sich nur (auch nicht immer) durch die geringeren Dimensionen von den Pagetzellen, die allseitig von Epidermiszellen umschlossen sind. Wir sahen, daß die Zellmassen

häufig von Bindegewebszellen und Fibrillen in ähnlicher Weise umgeben sind, wie das Milchgangepithel von der Tunica propria. Wir sahen, daß an einzelnen solchen Säcken die Wand durch eine Reihe kubischer oder leicht zylindrischer Zellen gebildet wird (auf kurze Strecken nur), sahen solche, die solide Zellmassen, in einem aufgewühlten Kranz von geschichtetem Epithel liegen, sahen gleiche Zellmassen mit einem Lumen, fetzenartigen Resten von geschichtetem Epithel, defekter Tunica propria — kurz, ein Zweifel darüber, daß es sich hier um lauter verschiedene Erkrankungsstadien von Milchgängen handelt, kann wohl nicht obwalten. Es zeigte sich nun auf unseren Präparaten mehrfach deutlich, wie aus solchen soliden oder mit Lumen versehenen Milchgängen einzelne, meist ovale Zellen die äußerste Schicht erreicht hatten und frei in die umgebende Cutis ragten, andre nach oben große Pagetzellen auf die Oberfläche sandten. Eine interessante Parallele zu unserem Befund finden wir noch in Borsts Arbeit. Er demonstriert einen Schnitt, der typisches und atypisches Epithel derselben kleinen Zyste (Cystadenoma mammae) nebeneinander zeigt, so zwar, daß das atypische das typische vielfach überwuchert hat. Das Bild hat — mutatis mutandis — große Aehnlichkeit mit denjenigen Milchgängen, an denen wir noch Spuren des normalen Epithels fanden. Nimmt man dies alles zusammen und berücksichtigt auch, wie die Geschwulstzellen nach beiden Richtungen, also sowohl in die Epidermis als ins proximal gelegene Lumen der Gänge hinein immer seltner auftreten, im letzteren Fall auch immer entfernter von der intakten Basalschicht, zieht man endlich hinzu, daß in der Höhe dieser subepidermalen Herde die einzige gefundene Krebsalveole sitzt, so kann man wohl mit gutem Grund behaupten, daß wir in den schwer veränderten obersten Ab-

schnitten des Milchgänge den Anfangsort eines Paget-krebses vor uns haben. Dieser Nachweis dürfte die wichtigste Aufgabe vorliegender Arbeit sein; denn bei den meisten mitgeteilten Pagetfällen war die Warze schon abgefallen, wenn sie zur Beobachtung kamen, oder so schwer verändert, daß der primäre Herd der Untersuchung gar nicht mehr zugänglich war.

Sieht man nun das ähnliche Bild der Milchgänge mehrmals nebeneinander und entfernt voneinander, so kann man sich des schon früher (Krogius, Zieler) geäußerten Gedankens nicht ganz erwehren, daß wir hier vielleicht einem multizentrischen Karzinom (Petersen) gegenüberstehen; wenn wir auch auf anderem Wege dazu kommen, der die Richtigkeit der Vermutung jener Autoren nicht ausschließen soll oder kann. Sie finden, wie wir oben erfuhren, die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen gleich denen der Milchdrüse verändert, was wir in unserem Fall nicht feststellen konnten. Nun ist die Verwandtschaft beider Drüsen gründlich untersucht worden und im Gegensatz zu früher, wo man die Milchdrüse als modifizierte Talgdrüse ansprach, für recht nahe befunden worden. „Die Brustdrüse stellt das höchst entwickelte Glied einer Formenreihe dar, die von den kleinen Schweißdrüsen der Haut über die Mollschen, die Perineal- und Ohrenschmalzdrüsen zu den großen Schweißdrüsen der Axilla und zu den Milchdrüsen aufsteigt. Darnach stellt sich die Milchdrüse als eine Fett absondernde Hautknäueldrüse dar“ (Benda). Konnten doch Champney, Kayser, Seitz u. a. Achselhöhlen-Milchdrüsen, die sich als hochdifferenzierte Schweißdrüsen erwiesen (Seitz), bei Wöchnerinnen beobachten! (Vgl. Hofstätter.)

Also ist es immerhin denkbar, daß morphologisch so ähnliche, phylogenetisch vielleicht identische Organe gleichen

Bedingungen gleichzeitig zum Opfer fallen. Auf die Möglichkeit einer regionären Disposition überhaupt hat schon Thiersch hingewiesen. Es ist nun interessant, daß Tietze, der die Involutionsvorgänge scheinbar ganz gesunder Brustdrüsen histologisch untersucht hat, in 25% (4 von 17 Fällen) Veränderungen findet, die dem Kystadenom der Mamma außerordentlich gleichen, dem Kystadenom, das wieder in 10—50% (nach v. Saar, „die Angaben schwanken") zum Karzinom führt! Mit anderen Worten: er sieht bei jeder vierten Mamma das Bild einer primären Epithelerkrankung, die unter gewissen unbekannten Bedingungen zum atypischen schrankenlosen Wachstum führen kann. „Unter diesen Umständen mußte ich mir vorstellen, daß das Karzinom der Mamma in vielen Fällen nicht einem isolierten Herd entstammt, sondern eine diffuse Erkrankung der Brustdrüse darstellt, eine Anschauung, welche sich mit den bekannten Demonstrationen von Petersen deckt, bezw. durch dieselben an Wahrscheinlichkeit gewinnt." Petersen hat zur Stützung der multizentrischen Theorie die Ausbreitung des Hautkarzinoms mit der Plattenmodelliermethode in Wachs verfolgt. Zwei seiner Modelle (II u. IV) zeigen nun deutlich, daß neben dem Hauptherd „autochthone" Nebenherde zur Ausbildung gelangt sind, die keinerlei Verbindung mit jenem erkennen lassen, d. h. es liegt ein multizentrischer Karzinom vor. Eine selbständige multiple Karzinombildung kommt also vor, gleichviel aus welchen Ursachen. (Bei Petersen multiple multizentrische Karzinome, „vorbereitet" durch gewisse Hautkrankheiten.)

Nachdem m. W. bis heute noch kein einwandsfreier primärer Herd für Pagets disease beschrieben ist, war es nötig, dieser Untersuchungen zu gedenken, da es sich vielleicht auch beim Pagetkrebs um ein multizentrisches, durch

unbekannte Ursachen „vorbereitetes“ Karzinom der Milchgänge handelt. Denn nach Tietzes Entdeckungen am Parenchym der Mamma und seinen Resultaten ist die Möglichkeit der Existenz vorbereitender Momente für die karzinomatöse Erkrankung der Mamilla nicht einfach von der Hand zu weisen.

3. Die Pagetzellen.

Das letzte Kapitel, mit dem wir uns zu beschäftigen haben, hat wohl von allen die gründlichste Klärung erfahren. Begreiflich, wenn man bedenkt, daß so auffällige Gebilde, wie die Pagetzellen, sich stets von neuem in den Mittelpunkt der Diskussion über die ganze Erkrankung drängten. Wir sahen, daß die Protozoenlehre von Darier, der sie erst aufgestellt hatte, selbst verworfen wurde. Nun war es das Einfachste, sie entsprechend dem Ort, wo sie gefunden wurden, für veränderte Epidermiszellen zu halten. Indessen, außer der Lage haben sie eigentlich nichts mit diesen gemein. Sie sind wesentlich größer, ihr Kern entspricht dem, ist chromatinreicher, dazu oft eckig oder wenigstens unregelmäßig, auch mit Ausläufern versehen. Häufig werden mehrere große Nukleoli gefunden. Riffe und Faserung sind nie vorhanden, ebensowenig Bildung von Keratohyelin. Das Protoplasma ist sehr hell, oft auch fein granuliert. Diese morphologischen Unterschiede vom Epithel suchte man sich auf verschiedene Weise zu erklären. So lernten wir Unnas Ansicht kennen, der Degenerationsprodukte der Stachelzellen in ihnen sah, erzeugt durch eine besondere Art von epithelialem Oedem. Nun fand man aber von den vereinzelten Pagetzellen zu den in die Stachelschicht in Gruppen und Massen eingelagerten und zu den Karzinomnestern, resp. Strängen Uebergangsbilder. Die Lücke, die Karg offen ließ,

der in den Pagetzellen die Jugendformen der Karzinomzellen sah, ohne sich auf den Umwandlungsmodus näher einzulassen, füllt Ehrhardt aus, indem er das Moment der Anaplasie im Sinne Hansemanns für die Pagetzellen in Anspruch nimmt. Es handelt sich dabei um eine Veränderung des morphologischen und physiologischen Charakters der Zelle. An den affizierten Stellen ist die Epidermis hyperplastisch, einige Zellen quellen auf und verlieren ihr Fasersystem und ihre interzellulären Stacheln. Die Kerne werden groß und chromatinreich, Mitosen treten auf. Indem sie sich vermehren, entstehen größere und kleinere in die Epidermis eingestreute Alveolen. Die vorher wohl differenzierten Epithelien haben sich nun in mehr indifferente verwandelt, sie sind „entdifferenziert", und statt der Fähigkeit, den physiologischen Zweck der Epidermiszellen zu erfüllen, vermögen sie nun sich unbegrenzt zu vermehren. Die Annahme der Anaplasie durch stichhaltige Beweise zu stützen, möchte an unsern Präparaten schwer fallen. Denn wie eben geschildert, handelt es sich dabei doch um einen gewissen Entwicklungsgang, gleichviel wodurch angeregt. Da ist es eine billige Forderung, nicht nur die Anfangs- und Endglieder der Reihe zu sehen, sondern gerade die überleitenden. Bei einem so eminenten Unterschied müßten sie doch massenhaft zu finden sein. Indes solange man eben auf dem Boden des primären Hautkrebses stand, konnte man diese Anschauung nicht gut entbehren, man mochte sie enger fassen oder weiter, wie Zieler. Er beschränkt sich darauf zu konstatieren, „daß es sich hier um eine, gleichviel auf welcher Ursache beruhende Entartung der Epithelien in progressivem Sinne mit Umwälzung ihrer biologischen Eigenschaften (Hauser) handelt, durch welche die Zellen Selbständigkeit und unbegrenzte Wucherungsfähigkeit erlangen". Nachdem

wir nun heute den Ausgang des Karzinoms von den Milchgängen annehmen, stehen wir auf andrer Basis. Gleichwohl stimmen wir mit ihnen darin überein, daß Uebergangsformen von den Pagetzellen zu denen des Tumors häufig zu finden sind. Schon hieraus und in Anbetracht der Verschiedenheit von den Epidermiszellen ergab sich die Vermutung, daß die Pagetzellen mit dem Tumor in innigem Zusammenhang stehen müssen. Dieses Verhältnis wurde nun auf Serienschnitten einer genauen Prüfung unterzogen und diese bestätigten die erwartete Identität, „denn es stellte sich heraus, daß die scheinbaren Einzelzellen nur Schnittbildern von Zellreihen entsprechen, welche Ausläufer von subepidermoidal andrängenden, mehrfach auch den Basalschnitt der Epidermis durchsetzenden und substituierenden Tumorzellverbänden darstellen“ (Kyrle).

Gleichwohl ist die Diskussiou um die Herkunft der Pagetzellen noch nicht geschlossen. Hannemüller und Landois stellen sich auf den Standpunkt, daß die Pagetzellen mit den Krebszellen nichts zu tun haben, sondern gequollene Epidermiszellen sind. Elbogen nennt sie Produkte degenerativer Vorgänge im Epithel ohne besondre Bedeutung, Rosenberg wirft das Moment der Anaplasie von neuem auf, ohne freilich neue Gründe dafür beizubriugen. Dieser in neuester Zeit geäußerte Widerspruch befremdet zunächst, denn man sollte meinen, daß die Identität der fraglichen Zellen durch Serienschnitte so objektiv wie nur möglich festgestellt ist. Indes begründen Hannemüller und Landois ihre zum Schluß einer bemerkenswerten Abhandlung ausgesprochene Auffassung so ausführlich, daß man daran nicht vorbeigehen darf, zumal sie in Elbogen einen gewissen Rückhalt finden. Sie berufen sich darauf, daß die

Pagetzellen fast doppelt so groß sind als die Krebszellen, ganz anders tingiert und überhaupt den letzteren so unähnlich, „wie es nur zwei Zellarten sein können". Aehnlich Elbogen. Von unserm Befund gar nicht zu reden, setzen sie sich damit zu weitaus den meisten Autoren in Widerspruch, die sich über diese Verwandschaft geäußert haben. Ihnen müssen also ungewöhnliche Verhältnisse vorliegen. Nun ist es auffällig, daß Landois wie Elbogen primäre Drüsenkarzinome vor sich haben, Fälle nämlich, wo der Tumor getrennt von der Hautaffektion zu palpieren ist. Während das bei Paget selbst die Regel war, werden solche in neuerer Zeit selten gefunden (außer ihnen noch Kyrle und 1 Fall von Jakobäus). Wir konnten bei unserm Fall mit Leichtigkeit alle, auch direkte Uebergänge von den in Milchgängen angesammelten zu den Pagetzellen feststellen. Wir sahen aber auch, daß die Zellen, die außerhalb einer epithelialen Berührung lagen, wie der kleine freie Alveolus und die der oberflächlichen Kutis aufsitzenden kugelähnlich geordneten Krebsmassen, anders tingiert und gestaltet sind als die Pagetzellen, so zwar, daß sie ganz summarisch gesprochen, an Helligkeit und Größe etwa zwischen Paget- und Epidermiszellen stehen. Niemals konnten wir eine allseitig von Kutis umschlossene Pagetzelle abgrenzen. Unter diesen Umständen begreifen wir, daß die genannten Autoren keine Verwandschaft der Pagetzellen mit dem aus der Tiefe kommenden Tumor konstatieren konnten. Umso wertvoller ist Kyrles Untersuchung, der einen ähnlichen Fall vor sich hatte und dessen Resultat wir oben mitteilten. Hierzu kommt aber noch etwas. Wir sehen daß das Ekzem durch die Einwanderung der Krebszellen aus den Milchgängen hervorgerufen — mindestens eingeleitet wird. Anzunehmen, daß es nicht in allen Fällen auf gleiche Weise

entsteht, wäre bei einer so typischen Erkrankung widersinnig. Selbst also wenn der primäre Herd in der Drüse sitzt, kann das Ekzem nur dadurch entstehen, daß die Krebszellen in den Milchgängen dem übrigen Tumor vorauseilen und das Ekzem erzeugen ehe der Tumor nennenswerte Größe erreicht. Oder der Anfangsort des Krebses sitzt wie bei uns, und was sicher das Häufigste ist im obersten Abschnitt der Milchgänge und breitet sich von da aus: 1. nach oben, 2. nach unten und zwar durchbricht er entweder dort die Milchgänge und wuchert in die Umgebung, was wieder daß Häufigste sein wird, oder er sitzt so hoch, daß vielleicht seine Abstoßung oben im ganzen möglich wird (Granulationswall!) und von dort innerhalb der Milchgänge in die Tiefe um einen Drüsenkrebs zu erzeugen, im ganzen weniger naheliegend und wohl sehr selten, oder endlich er breitet sich einerseits von den Milchgängen in die Umgebung aus, senkt sich andrerseits in ihnen in die Drüse, so daß zwei Tumoren entständen die sekundär zur Vereinigung gelangen könnten.

Die Bedenken nun, die wir gegen die erstgenannte Annahme eines primären Drüsenkrebses haben, sind kurz folgende: 1. wäre es nach unsrer Ansicht auffällig, wenn einem so fest umschriebenen Krankheitsbild keine einheitliche Grundlage zugehörte, doch legen wir darauf weniger Wert. 2. Die Krankheit beginnt stets mit dem Ekzem, darüber sind sich alle Autoren einig. Auch darüber, daß es sich um ein ungewöhnlich gutartiges Karzinom handelt, was wohl schon durch die intraepidermale Ausbreitung illustriert wird. Sehen wir doch in unserm Fall, der bereits $1^1/_2$ Jahr dauert die Karzinomzellen erst wenig tiefer in den Gängen als der primäre Herd sitzt. Man stelle sich also vor, wie lange es dauern müßte, bis die ganze Strecke der Milchgänge zurückgelegt wäre! Man kann einwenden, daß unser Fall be-

sonders benigne sei, aber man kann nicht beweisen, daß ebenso gutartige nicht auch unter den „primären“ Drüsenkrebsen sein sollten. Müßte man da nicht erwarten, daß doch einmal ein Pagetkrebs beobachtet worden wäre, der dem Ekzem voranging? 3. ist es auffällig daß in den Fällen mit primärem Drüsenkrebs die Zerstörungen im oberen Abschnitt der Mamilla besonders schwer sind, besonders, daß Jakobaeus und Elbogen gar nichts mehr von den obersten Teilen der Milchgänge entdecken, so daß man den Eindruck gewinnt, dem Effekt einer besonders schweren Zerstörung gegenüber zu stehen. Gewiß ist möglich, daß das auch sekundär geschehen ist. Wenn aber die Karzinomzellen wirklich von unten kamen, warum haben sie dann ihre anerkannte Neigung zum intraepidermalen Wachstum in den unteren Partien bewährt, am Endstück aber überwunden, während doch die zuerst betretenen Teile logischerweise am schwersten geschädigt sein müßten? Warum hätte die Schrumpfung der Bindegewebselemente gerade nur hier oben Atrophie und Untergang der krebsigen Massen bedingt (Jakobaeus)? 4. fragt Jakobaeus selbst mit Recht, warum dann nicht jedes und jedes zweite Mammakarzinom durch die Ausführungsgänge heraus proliferierend Pagets disease verursacht. Er sucht das mit der anatomischen Beschaffenheit der Mamilla zu erklären; der Reichtum an glatter Muskulatur und Bindegewebe macht widerstandsfähig gegen die Proliferation des Karzinoms; die Einziehung der Mamilla sei ja in der Regel früh vorhanden. Wenn aber der Tumor doch vordringt, sollte ihm die vorgebildete, wenn auch durch Schrumpfung geschädigte Bahn der Milchgänge nicht immer noch bequemer sein, als das übrige gleichfalls skirrhöse Gewebe?

Wir wiesen oben auf die Möglichkeit hin wie das Bild

eines primären Drüsentumors entstehen könnte, in dem der wirklich primäre in den obersten Milchgangabschnitten durch das Granulationsgewebe ausgestoßen wird.

Dem allen steht, wie wir wohl wissen, der histologische Befund entgegen. Schon Jakobaeus konstatiert in dem fraglichen Falle im Gegensatz zu seinen beiden andern, ein „reines Drüsenkarzinom“ (nimmt übrigens in seinem Rückblick auf den Anfangsort der Pagetkrebse darauf keine Rücksicht sondern sagt: Paget disease ist von Anfang an ein Karzinom, ausgegangen vom Drüsenepithel der Ausführungsgänge). Wir wollen uns nun darauf nicht berufen, daß das Epithel der Ausführungsgänge ja auch modifiziertes Drüsenepithel ist, noch uns auf Spekulationen einlassen, sondern bloß unsrer persönlichen Auffassung, richtiger der Vermutung Ausdruck geben, daß der Anfangsort für alle Pagetkrebse im obersten Abschnitt der Milchgänge liegt.

Dieser Exkurs hat uns von unserm Thema abgebracht. Es kam uns vor allem darauf an, hinzuweisen, man verlege den Primärherd, wohin man wolle, darauf, daß in jedem Fall mindestens zwei Prozesse nebeneinander laufen: Das subepidermoidale Karzinom und die stetig um sich greifende Hautaffektion. Die letztere führt zur Zerstörung der Epidermis, die Folge ist Abstoßung aller krankhafter Massen. In der Peripherie wo die Zerstörung noch nicht so weit gediehen ist, wuchern die Karzinomzellen weiter. Es ist sonach verständlich, wenn Hannemüller und Landois die Pagetzellen nur dort gefunden haben, wo das „Ekzem“ (die bloßliegende Kutis) an das gesunde Plattenepithel der Haut reicht. Es ist aber nicht berechtigt, zwischen dem von unten aufsteigenden Tumor und den Pagetzellen den Nachweis einer Verbindung zu verlangen. Diese kann

bestehen, wenn die Zapfen Ausläufer in die Epidermis schicken (vergl. Kyrle) sie muß es aber nicht. Damit ist aber ihr vornehmster Einwand entkräftet: „Der wichtigste Punkt ist aber der, daß die Randpartie so liegt, daß überhaupt gar kein Zusammenhang mit dem Tumor bestehen kann". Wir haben uns über diesen Punkt ja beim Ekzem bereits verbreitet und stellen uns dementsprechend vor, daß von den abgestossenen Epidermistrümmern einige, vielleicht nur eine Karzinomzelle haften blieb, die sich nun entsprechend dem geringsten Widerstand in dem Spalt zwischen Epidermis und Kutis bereits wieder vermehrt hat. Natürlich liegt ein solches Zusammentreffen wo dann die intakte Epidermis durch helle Zellen von dem die Oberfläche bildenden Granulationsgewebe geschieden ist für die Annahme der Protoplasmaquellung, bewirkt durch die nässende Kutis, besonders bequem. Landois stellt sich diesen Prozeß so vor: „Infolge der stärkeren dauernden Sekretion auf der Höhe der ulzerierten Fläche wird die Zelle derartig gedrängt, daß gewissermaßen durch die veränderte Osmose und Dismose eine Protoplasmapuellung zustande kommt, wodurch dann schließlich auch das homogene Aussehen der einzelnen Zellen hervorgerufen wird." Eine solche Protaplasmaquellung müßte aber doch gewissen physikalischen Gesetzen unterworfen sein, und mit solchen scheint es schwer vereinbar, daß gewissermaßen eine Auswahl getroffen ist, so, daß Zellen die räumlich von den nässenden Stellen weiter entfernt sind, stärker betroffen sind als näherliegende und dazu noch inmitten ganz intakter Epithelien. Daß die Pagetzellen durch die Granulationsschicht erzeugt sind, ist u. E. auch damit nicht erwiesen, daß sie soweit zu verfolgen sind, als darunter das Entzündungsgebiet im Stratum papillare reicht (H. u. L.). Sondern ebensogut und nach unserm Befund noch eher ist

die Infiltrationsschicht als Reaktion auf die intraepidermale fortschreitende Wucherung, gewissermaßen geführt von Pagetzellen aufzufassen.

Wir können uns also der neuen Auffassung von den Pagetzellen nicht anschließen, möchten aber auf dankenswerte Vergleichsuntersuchungen hinweisen die Hannemüller und Landois an zwei gewöhnlichen Mammakarzinomen vorgenommen haben, die beide ulzeriert waren. Bei beiden wurde nicht gefunden, was den Pagetzellen ähnlich gesehen hätte. Analoge Versuche hat schon Jakobäus angestellt. Ihm kam es darauf an, nachzuweisen, daß Drüsenkrebszellen, die die Epidermis durchwandern, von dieser so beeinflußt werden, daß die Kennzeichen des Drüsenkarzinoms verloren gehen. Er demonstriert ein Praeparat, an dem zu sehen ist, wie die Epidermiszellen von beiden Seiten der Zapfen in die sich teilende Zelle senden, so daß die neu entstandenen sofort durch eine Epidermisbrücke von einander getrennt sind.

Wir möchten die Besprechung der Pagetzellen nicht abschließen, ohne mit wenig Worten auf den überraschenden Fund Fabrys zurückzukommen. Fabry schabte von einer an Pagets disease leidenden Frau an den Grenzlinien und Epithelinseln Schüppchen ab. Er fand nun eigentümliche runde Körperchen mit dunkeltingiertem Kontur und aufgehelltem Zentrum, in kleinen Grüppchen, auch in kleineren einfachen oder doppelten Ketten, endlich auch in Rasen. Nachdem es ihm und Trautmann gelungen war, aus solchen Schüppchen binnen 24 Stunden Reinkulturen herzustellen, wurde die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Hefezellen gestellt, die denn auch von anderen, Fachbakteriologen bestätigt wurde. Ein Zweifel an der Deutung des eigenartigen Befundes ist also nicht erlaubt. Indes ist er bis heute

von keiner Seite bestätigt worden. Mikroskopisch findet nun Fabry im oberen Teil der Kutis zahlreiche größere und kleinere, bald mehr ovaläre, bald mehr rundliche Hohlräume und in diesem dunkeltingierte krümelige Massen, die sich bei genauerer Untersuchung als Hefen entpuppen. An weiter vorgeschrittener Stelle sind die beschriebenen Hohlräume vielfach zu riesigen Dimensionen entwickelt. Sie sind zweifellos entstanden durch Invasion von Hefen. Es scheint als ob Fabry nicht ganz mit Recht solche Hohlräume als charakteristisch für Pagets disease bezeichnet, uns wenigstens sind in den bekannten Beschreibungen keine ähnlichen aufgestoßen, so daß wir mit Rücksicht einerseits auf seine Beschreibung, andrerseits auf unsern Fall doch zu dem Schluß kommen, daß hier ein besondrer Fall vorliegt.

Wie gesagt, würde dergleichen auch nirgends bestätigt. Dagegen macht Busse im selben Jahr ein Resultat bekannt, das auch für Fabrys Fall großen Wert besitzt. Er hatte Jahre hindurch Karzinome auf Hefen untersucht und hat nun tatsächlich in einer Reihe von Fällen aus den Tumoren Hefen bekommen, aber gewöhnlich nur dann, wenn diese exulzeriert waren. Ein Zusammenhang mit der Aetiologie ist damit natürlch keineswegs erwiesen. So möchten wir auch das Zusammentreffen mit einer sekundären Invasion im Fabryschen Fall für wahrscheinlich halten. War doch dieser durch die lange Dauer (30 Jahre!) dazu mehr disponiert als irgend ein anderer.

Nachdem wir die einzelnen Erscheinungen unserer Krankheit einer speziellen Besprechung unterzogen haben, wollen wir zum Schluß uns davon Rechenschaft geben, wie sie wohl in unserm Fall verlaufen ist.

Mag es sich um eine vorbereitete multizentrische oder

unizentrische (Petersen) Erkrankung handeln, der Beginn ist jedenfalls im Epithel der obersten Abschnitte der Milchgänge zu suchen. Der von dem dort gelegenen primären Herd ausgehende Reiz hat nun wohl eine reaktive Hyperplasie des Milchgangs- und Mündungsepithels hervorgerufen, und die Prapagation des Karzinoms ist nach beiden Seiten erfolgt. Von den Mündungen aus sind die Karzinomzellen ins Rete eingebrochen und haben sich hier ausgebreitet. Gleichzeitig hat sich eine kleinzellige Infiltration angesammelt, überall wo ein Milchgang erkrankt war oder die Epidermis bereits angegriffen, am dichtesten, wo Milchgänge soweit gestört sind, daß die Krebszellen unmittelbar in die Kutis ragen, d. h. ein Durchbruch erfolgt ist. Es schob sich nun die Zellwucherung zwischen Basal- und Hornschicht weiter, nicht (bloß) in soliden Zapfen wuchernd sondern wurzelartig Zellstrahlen aussendend, die oft nur an einer Zellreihe bestehen, wodurch der Anschein vollkommener Isolierung auf dem Schnitt erweckt wird. Die Retezellen wurden verdrängt, abgeplattet und gingen zugrunde oder zeigen krankhafte Entwicklung (Parakeratose). Wo das Epithel ganz zerstört war wurden die Trümmer mitsamt der angesammelten Karzinomzellen unter dem Druck der stetig mehr infiltrierten und exsudathaltigen Cutis abgestoßen, so daß diese nun bloß liegt und ständig nässen muß. Somit ist das klinische Bild des Ekzems begründet, mit dem die Patientin sich der Operation unterzogen hat. Dem histologischen Befund entsprechend kann man hoffen, daß ein Rezidiv nicht eintreten wird.

Es lehrt uns dieser Fall von neuem, von wie großem Wert die Frühoperation des Pagetkrebses ist, wenn es gestattet ist, eine Operation so zu nennen, die das Karzinom bekämpft, noch ehe es klinisch nachweisbar ist. Es möge

darum dem praktischen Wert vorliegender Arbeit dienen, wenn wir zum Schluß der Meinung Hirschels beipflichten, der im Anschluß an die Mitteilung zweier verschleppter Fälle von Pagetkrebs die Forderung aufstellt: „jedes chronische Ekzem der Brustwarze und des Warzenhofes mit möglichster Sorgfalt zu behandeln und zu beobachten und bei unsicherer Diagnose eine Probeexzision auszuführen in der Erkenntnis, daß in der Mamma eventuell schon ein kleines Karzinom besteht, das sekundär das Ekzem verursacht und das bei frühzeitiger Exstirpation eine Dauerheilung erwarten läßt."

Herrn Professor Heineke, der mir mit der Ueberlassung und bei der Durchsicht der Arbeit in liebenswürdigster Weise entgegenkam und Herrn Oberarzt Dr. Fabian, der meiner Arbeit mancherlei Förderung angedeihen ließ, möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Literatur.

Billroth, Die Krankheiten der Brustdrüsen. Deutsche Chirurgie, Lief. 41.

Borst, a) Ueber atypische Epithelwucherungen und Krebs. b) Ueber die Möglichkeit einer ausgedehnten intraepidermalen Verbreitung des Hautkrebses. Verh. d. Deutsch. Path. Gesellsch. 1904, H. 1.

Busse, Diskussion zu Henke, Pathogene Hefen und Tumorbildung, daselbst.

Ehrhardt, Ueber Pagets disease. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 54, 1900.

Elbogen, Zur Kenntnis von Pagets disease of the nipple. H. Chiaris Festschrift 1908.

Fabry und Trautmann, Beiträge zur Pagetschen Erkrankung. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 69, 1904.

Groth, Mutterbrust und Karzinom. Münchn. Med. Woch. 1909, H. 32.

Guleke, Beiträge zur Statistik des Mammakarzinoms. Arch. f. klin. Chir. 1905.

Hannemüller und Landois, Pagets disease of the nipple. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 60, 1908.

Hanser, Ueber das Epithelkarzinom der Mamma und über „Pagets disease“. Inaug.-Diss. 1886.

Hirschel, Ueber Paget'sche Krankheit. Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. 7. Supplem.

Hirschel, Die klinische Bedeutung des sogen. Paget'schen Brustkrebses. Münch. Med. Woch. 1910, H. 50.

Hofstätter, Ueber Polythelie und Achselhöhlenmilchdrüsen. Daselbst, Heft 44.

Jakobaeus, Pagets disease und ihr Verhältnis zum Milchdrüsenkarzinom. Virchows Arch. Bd. 178.

Karg, Ueber das Karzinom. D. Zeutschr. f. Chir. Bd. 34.

Kroglus, Beitrag zur Kenntnis von „Pagets disease of the nipple“. Daselbst Bd. 73.

Kyrle, Drüsenkrebs der Mamma unter dem klin. Bilde von Pagets disease. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 83.

Maier, Pagetsche Erkrankung. Inaug.-Diss. 1910.

Matzenauer, Pagets disease. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 35, 1902.

Oldekop, Statistik des Mammakarzinoms. v. Langenb. Arch. Bd. 24.

Petersen, Beiträge zur Lehre vom Karzinom. Beitr. z. klin. Chirurgie. Bd. 32, 1902.

Ravogli, Aetiologie der Pagetschen Krankheit. Monatsh. f. pr. Derm. Bd. 19.

Ribbert, Ueber den Pagetkrebs. Deutsche Med. Woch. 1905, H. 31.

Rosenberg, Zur Pagetschen Krankheit. Monatsh. f. p. Derm. Bd. 49, 1909.

von Saar, Die gutartigen Geschwülste der Brustdrüse im Lichte neuerer Forschungen. Ergebnisse d. Chir. u. Orth. Bd. 1, 1910.

Schambacher, Anatomisches über „Pagets disease of the nipple". D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 80.

Schuchardt, Beiträge z. Entsteh. d. Karzinome aus chron. entzündl. Zuständen d. Schleimhäute u. Hautdecken. Volkmann, Samml. klin. Vortr. 257.

Schultén, Ueber Pagets disease. Langenb. Arch. Bd. 48.

Tietze, Ueber Epithelveränderungen in d. senilen weibl. Mamma. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 75.

Tschlenoff, Dermat. Zeitschrift. Bd. 12, 1905.

Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten.

Zieler, Ueber die unter d. Namen „Pagets disease of the nipple" bekannte Hautkrankheit und ihre Beziehungen zum Karzinom. Virch. Arch. Bd. 177.

Lebenslauf.

Bernhard Wolfgang Reuter wurde am 26. Januar 1888 als Sohn des Kaufmanns Bernhard Reuter und seiner Gemahlin Anna geb. Rudolph in Leipzig geboren. Nach vierjähriger Vorbildung auf der Volksschule besuchte er das König-Albert-Gymnasium zu Leipzig von Ostern 1898 bis Ostern 1907, wo er die Reifeprüfung bestand. Er widmete sich dem Studium der Medizin, und zwar an der Universität Leipzig mit Ausnahme des 1. und des 7. Semesters, die er in Freiburg i. B. resp. in Kiel verbrachte. Michaelis 1909 bestand er das Physikum, im Frühjahr 1912 die medizinische Staatsprüfung.